VINGT-HUITIÈME ANNÉE 1935 N° 9.

BULLETIN

DE LA

Société de Pathologie exotique

SÉANCE DU 13 NOVEMBRE 1935

PRÉSIDENCE DE M. BRIDRÉ, VICE-PRÉSIDENT

Présentation.

M. CÉSARI. — Le docteur Maxime HALTY, Professeur agrégé de la Faculté de médecine de Montevideo, m'a chargé de faire hommage en son nom, à la Société, d'un ouvrage intitulé : *Le granulome vénérien et ses caractéristiques en Uruguay.*

Il s'agit d'une étude clinique et anatomo-pathologique de cette affection qui n'est pas très commune en Uruguay, mais que l'auteur a l'occasion d'observer dans son service hospitalier sur des malades provenant des régions limitrophes du Brésil où le granulome vénérien est assez répandu.

Les particularités signalées par le professeur HALTY se rapportent à l'évolution plus rapide des lésions, à l'existence assez fréquente d'adénopathies, à la rareté relative des cicatrisations spontanées, à la proportion élevée des formes éléphantiasiques, à l'action moins efficace de la médication stibiée, à une contagiosité moins marquée et à l'absence habituelle du germe de DONOVAN.

Communications

Contribution à l'étude du traitement de la lèpre,

Par S. GOLOVINE

Les procédés du traitement de la lèpre ne sont guère variés. Jusqu'à présent le seul médicament considéré comme efficace était l'huile de chaulmoogra et ses dérivés.

Ces dernières années cependant il a été publié les résultats de nombreuses recherches sur le traitement de la lèpre par les produits les plus différents et surtout par le bleu de méthylène.

De notre côté, nous nous permettons d'exposer les résultats que nous avons pu obtenir pendant notre séjour en Oubangui-Chari, où nous avions eu l'occasion de soigner les nombreux lépreux parmi les indigènes noirs appartenant à différentes tribus de l'Afrique Equatoriale Française.

Les produits que nous avons essayés sont les suivants :

1. BLEU DE MÉTHYLÈNE

Solution à 1 o/o; 20 cm³ intraveineux, trois fois par semaine. Une série de 15 à 20 piqûres est généralement bien supportée. Son action est surtout très nette sur les ulcères : dès les premières piqûres les lésions ouvertes de la lèpre commencent à se cicatriser et disparaissent avant la fin de la série d'injections. Les taches lépreuses, par contre réagissent moins vite et, parfois restent sans changement. Ainsi le bleu de méthylène nous semble être à conseiller pour le traitement de la lèpre ouverte.

2. GONACRINE

Solution à 2 o/o pour les hommes et à 1 o/o pour les femmes et les enfants. Injections intraveineuses trois fois par semaine, 5 cm³ par injection, séries de 20 injections. Les piqûres peuvent être prolongées jusqu'au nombre de 25, mais dans ce cas les signes d'intoxication sont à craindre (céphalées, vomissements, etc.). La lèpre ouverte est moins bien influencée par la gonacrine qui néanmoins fait changer rapidement et, dans la majorité des cas, fait disparaître tout à fait les taches lépreuses. Elle est donc à conseiller pour le traitement de la lèpre maculeuse.

3. L'Or

Nous avons usé de Crisalbine et de Myochrysine (cette dernière en solution aqueuse et en suspension huileuse) qui se sont montrées, dans notre expérience, assez actives contre la lèpre. Malheureusement nous nous sommes heurté à l'intolérance absolue de nos malades pour la Chrysothérapie. Dans presque chaque cas, nous fûmes obligé d'interrompre le traitement avant que les résultats fussent devenus évidents. Même avec des doses petites (0,05-0,1) et des piqûres espacées (une par semaine), les signes d'intoxication (céphalées intenses, vomissements, stomatites) apparaissent régulièrement dès que la dose totale du produit injecté atteignait à peine 1 g. Les noirs nous semblent être beaucoup plus sensibles à l'or que les blancs. Tout de même nous avons eu l'impression très nette que l'or faisait disparaître régulièrement les lésions lépreuses et nous croyons qu'il peut être employé dans le traitement de cette affection.

Nous croyons non sans intérêt de signaler, en passant l'action très curieuse de l'or sur le spirochète du pian. En même temps que nos lépreux, nous avons eu à soigner six cas typiques de pian. Dans tous ces cas, nous avons vu toutes les lésions disparaître après les trois injections de myochrysine (0,1-0,2 et 0,3 de myochrysine aqueuse ou huileuse). Mais deux ou trois mois plus tard, nous avons vu ces six malades revenir avec leurs éruptions framboisiformes en pleine recrudescence. L'or a donc, pour le pian, une action spirochéticide très rapide, mais pas profonde et les récidives promptes sont de règle.

4. Sulfate de cuivre

Nous avons employé le sulfate de cuivre en solution à 0,1 0/0 (1 dgr. 0/0 dans l'eau distillée). 10 cm³ de cette solution en injections intraveineuses trois fois par semaine sont d'habitude très bien supportés. L'augmentation de la dose ou une solution plus forte provoquent des vomissements. La série comporte 15 injections.

Les résultats sont très encourageants dans la lèpre maculeuse ainsi que dans la lèpre ouverte, et nous pouvons affirmer qu'ils sont identiques à ceux du bleu de méthylène et de la gonacrine.

5. Baume du Pérou

Nous basant sur le fait que les préparations au baume du Pérou sont utilisées dans la tuberculose et que le baume du Pérou *pur* est injecté dans les abcès fistuleux afin d'obtenir leur cicatrisation,

nous avons essayé de l'injecter dans les muscles fessiers à la dose de 0,5, 1, et même 1,5 cm³. Le baume du Pérou est un antiseptique assez puissant. Ainsi une stérilisation préalable de ce produit n'est pas néeessaire. Les piqûres sont assez douloureuses et pendant quelques jours le malade garde une nodosité dans le muscle, comparable à celle de l'injection de l'huile grise, par exemple. D'autre part, sur plus d'une centaine d'injections, nous n'avons pas observé de cas d'abcès ou d'intoxication. Il faut seulement faire les piqûres une fois par semaine et changer obligatoirement, chaque fois, de côté. La série comporte de 5 à 10 injections. Les taches lépreuses disparaissent et les ulcères se cicatrisent rapidement et ceci dans la majorité des cas soignés.

6. Charbon végétal

Les injections intraveineuses de charbon animal ou végétal dans les maladies infectieuses ou cutanées ont été préconisées par plusieurs auteurs. De notre côté, nous les avons essayées dans le traitement de la lèpre. Nous avons utilisé le « Charbon de Belloc » finement pulvérisé dans un mortier, en suspension à 2 o/o dans le sérum physiologique, stérilisé par une ébullition de 10 minutes. 5 à 10 cm³ par injection intraveineuse; trois ou quatre fois par semaine; une série de 10 à 15 injections ne provoquent aucun malaise chez les malades. Les résultats sont souvent très bons, mais malheureusement pas constants. Toujours, cependant, *l'état général des malades est très amélioré*, même dans les cas où les lésions lépreuses restent sans changement. Ainsi le charbon végétal est à recommander comme un médicament désintoxicant dans le traitement de chaque cas de la lèpre.

7. — Fuchsine pour bactériologie

C'est un colorant indispensable pour l'identification des bacilles tuberculeux et lépreux. Cette affinité de la fuchsine pour les bacilles de Hansen nous a poussé à l'essayer dans le traitement de la lèpre. 5 cm³ d'une solution à 0,1 o/o (1 dg. o/o) dans l'eau distillée, en injections intraveineuses sont généralement bien supportés. Les injections doivent être faites deux ou trois fois par semaine et une série de dix piqûres ne doit pas être dépassée. Cependant, chez les sujets robustes la dose peut être augmentée jusqu'à 10 cm³ ou le nombre de piqûres jusqu'à 15. A la moindre alerte, bien entendu (céphalée, vomissements, diarrhée, etc...) la dose doit être diminuée ou le traitement suspendu. Les résultats sont *beaucoup plus* rapides et plus constants que par le bleu de méthylène et ceci pour la lèpre maculeuse et ouverte.

8. — Violet de gentiane pour bactériologie

Nous avons employé ce produit aux mêmes doses et de la même manière que la fuchsine. Les résultats ont été sensiblement identiques. Il nous semble que ces deux produits *employés avec prudence* sont presque des médicaments de choix pour le traitement de la lèpre. En tout cas, ils nous ont donné des résultats meilleurs que le bleu de méthylène.

Ci-dessous le tableau comparatif des résultats de nos expériences résumant 139 cas de lèpre soignés par ces différents produits (Nous précisons que sous le terme « guérison apparente » il faut entendre la disparition totale de *tous signes cliniques* à la fin du traitement et sous le terme « amélioration nette » la disparition ou l'affaiblissement des taches et la cicatrisation des lésions ouvertes).

Malheureusement les indigènes lépreux, comme d'ailleurs tous les autres indigènes malades dans la pratique coloniale, une fois guéri ou bien améliorés s'évadent et ne reviennent plus au dispensaire. Il est donc impossible, sauf les rares exceptions, d'avoir les observations de résultats éloignés.

Médicament	Forme de la Lèpre	Guérison apparente	Amélioration		sans changement	Total des cas soignés
			nette	légère		
1. Bleu de méthylène	maculeuse	3	32	8	4	47
	ouverte	4	5	1	1	11
2. Gonacrine	maculeuse	13	21	6	5	45
	ouverte	1	4	1	»	6
3. Or	maculeuse	»	2	2	1	5
	ouverte	»	2	»	»	2
4. Sulfate de cuivre	maculeuse	4	8	2	3	17
	ouverte	1	5	»	»	6
5. Baume du Pérou	maculeuse	5	12	2	3	22
	ouverte	2	2	»	»	4
6. Charbon	maculeuse	6	16	»	2	14
	ouverte	»	5	1	»	6
7. Fuchsine	maculeuse	5	10	4	»	19
	ouverte	1	5	1	»	7
8. Violet de gentiane	maculeuse	8	7	2	1	19
	ouverte	1	3	1	—	5

Total général de cas soignés *139*
dont : guérison apparente 54
amélioration 69
stationnaires 16

CONCLUSIONS

Il ressort de nos expériences que tous ces médicaments sont actifs pour la lèpre, sans qu'aucun d'eux soit *bien nettement* supérieur aux autres et sans qu'on puisse affirmer *la vraie spécificité* de chacun d'eux pour cette affection. Tout de même en attendant qu'un médicament plus spécifique soit découvert, ils peuvent rendre un service indiscutable dans la lutte antilépreuse. D'autant plus que la plupart sont d'un prix relativement peu élevé (bleu de méthylène, baume du Pérou) ou même d'un bas prix (sulfate de cuivre, charbon végétal) ou enfin sont employés en quantité minime) (fuchsine, violet de gentiane) ce qui les met à la portée du budget, généralement bien sommaire, de chaque formation sanitaire coloniale.

D'autre part il nous semble que pour guérir un lépreux ou tout au moins le stériliser sérieusement, le « blanchir » il faut faire comme pour la tuberculose ou la syphilis un traitement continu et varié. Comme il existe des cas de syphilis arseno- ou bismutho-résistante, il existe également des cas de lèpre ne réagissant pas, par exemple, au bleu de méthylène, mais sensible au sulfate, etc... Aussi une série d'injections terminée, quelques jours de repos seront donnés au malade, après quoi une nouvelle série *avec un autre produit doit être entreprise sans retard*. La série d'injections qui se montrera efficace sera prolongée aussi longtemps que possible selon la tolérance du malade. Par contre, celle qui restera inefficace après la cinquième ou dixième piqûre, sera suspendue comme inutile dans le cas donné. Peut-être même un vrai traitement mixte serait encore plus actif. Bref chaque cas doit être individualisé et étudié comme on le fait pour le traitement moderne de la syphilis et de la tuberculose.

Enfin, nous devons signaler que les lésions lépreuses disparaissent plus facilement chez les enfants que chez les adultes. Nous pouvons citer le cas d'une fillette de 10 ans chez laquelle toutes les taches ont disparu après les sept injections de gonacrine seulement et qui reste depuis d'un an, en parfaite santé. D'antres enfants, entre 8 et 10 ans, porteurs de taches et de plaies lépreuses ont été blanchis après trois ou quatre piqûres de baume du Pérou, ou deux-trois piqûres de fuchsine et restent sans récidives depuis plusieurs mois.

BIBLIOGRAPHIE. — Il est très difficile dans un poste éloigné en Afrique de suivre de près toutes les publications récentes. Nous nous excusons donc auprès de tous les auteurs non cités.

Bleu de méthylène :

1. Montel. Nouveau traitement de la lèpre. *Soc. de Path. Exot.*, 14 mars 1934, et *Académie de Médecine*, 2 oct. 1934.
2. Afanador. Traitement de la lèpre par les injections intraveineuses de bleu de méthylène. *Soc. de Path. Exot.*, 14 nov. 1934.
3. Marchoux et Chorine. Action du bleu de méthylène sur les lépromes *in vivo*. *Acad. de Méd.*, 8 janv. 1935.
4. Lepine et Markianos. Action directe du bleu de méthylène sur le bacille de Hansen dans l'organisme humain. *Soc. de Biologie*, 5 janv. 1935.

Or :

6. Lebœuf et Mollard. Les sels d'or en dermatologie et en syphiligraphie. Masson et Cie; Paris, 1932.
7. Delanoë. Traitement mixte de la lèpre tubéreuse chez une femme marocaine. *Soc. de Path. Exot.*, 14 février 1934.

Cuivre :

8. J. Féron. Action d'un complexe cupro-cinnamique sur quelques manifestations de la lèpre en Ethiopie. *Soc. de Path. Exot.*, 14 février 1934.

Charbon :

9. Touraine et Menetrel. Une nouvelle thérapeutique anti-infectieuse ; le carbone intraveineux. *La Presse Médicale*, n° 99, 12 décembre 1934.

Spirochétose hispano-africaine chez un homme piqué par une tique du chien (*Rhipicephalus sanguineus*),

Par André Sergent et H. Lévy.

Un cas de spirochétose hispano-africaine est observé dans la banlieue d'Alger, dans un milieu favorable à la recherche étiologique. Le malade habite une dépendance de l'Institut Pasteur. Les Arthropodes piqueurs qui peuvent infester le domaine sont depuis longtemps l'objet d'études ; on n'y a jamais trouvé d'Ornithodores ; les Ixodidés sont nombreux sur les chiens de garde. On n'y a jamais fait d'expériences sur les spirochétoses ; on sait qu'une ou des spirochétoses enzootiques sévissent chez les rats d'Alger (1).

Le 17 juillet 1935, le malade est occupé pendant plusieurs heures dans la matinée à enlever les tiques (*Rhipicephalus sanguineus*)

(1) Première constatation : A. Lhéritier. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XI, 8 mai 1918, pp. 357-359.

qui couvrent un chien de garde. Il sent une piqûre à l'avant-bras droit et se gratte à travers son sarrau. Le soir, en quittant son vêtement, il découvre une tique fixée à l'avant-bras, à l'endroit de la piqûre du matin : un *Rhipicephalus sanguineus* ♂. De plus, en arrachant les tiques du chien, il s'était souillé les doigts, à plusieurs reprises, avec le contenu intestinal des Rhipicéphales.

Dix-huit jours plus tard (1), début d'un accès fébrile d'une durée de 10 jours (maximum 40°). Après une période d'apyrexie de 3 jours, deuxième accès fébrile (maximum 39°2) durant 2 jours. Seconde période d'apyrexie de 7 jours et troisième accès fébrile (maximum 39°8) de 6 jours avec deux rémissions consécutives à des injections de novarsénobenzol.

Le 29 août, au cours du troisième accès, un examen du sang montre la présence de rares spirochètes. Deux cm³ de sang sont immédiatement inoculés dans le péritoine de deux cobayes qui font tous les deux un accès normal de spirochétose. Le spirochète appartient donc à l'espèce *Spirochæta hispanicum*.

	1er cobaye	2e cobaye
Incubation de l'accès thermique	2 jours	3 jours
Durée	7 »	5 »
Maximum	40°6	41°
Incubation de l'accès parasitaire	3 jours	3 jours
Durée	21 »	12 »
Nombre maximum de spirochètes par champ de goutte épaisse	10 »	50 »

L'inoculation en série de ces spirochètes à des cobayes les infecte tous régulièrement.

*
* *

L'intérêt de cette observation (troisième cas algérien de récurrente hispano-africaine confirmé par le laboratoire (2) vient de ce qu'elle a trait à un eas de spirochétose hispano-africaine chez un homme qui a été piqué par une « tique du chien » et qui vit dans un milieu où les Ornithodores sont inconnus.

Cette observation vient s'ajouter à celle qui a été publiée, d'une infection naturelle en Algérie de *Rhipicephalus sanguineus* par *Spirochæta hispanicum* (3).

Institut Pasteur d'Algérie.

(1) On sait que l'incubation de la spirochétose est en général de 2 à 14 jours, mais on a signalé des « incubations retardées » (MUEHLENS).

(2) Premier cas : A. SERGENT, A. MANCEAUX et R. BALLISTE. *Bull. Soc. Path exot.*, 12 juillet 1933, pp. 906-908 ; Deuxième cas : R. HORRENBERGER. *Ibid.*, 11 octobre 1933, p. 993-995.

(3) A. SERGENT. *C. R. Acad. Sciences*, t. CXCVII, 2 octobre 1933, p. 717.

Un nouveau cas mortel de spirochétose ictérigène en Cochinchine avec autopsie.

Par C. Massias.

Les cinq cas publiés antérieurement en Cochinchine ont été identifiés à l'hôpital de Cholon. Lavau, Ragiot, Souchard, Farinaud et Liéou (1) ont publié un cas d'une bénignité absolue chez un Annamite, un mortel en cinq jours chez un « Indien aryen », Ragiot et Delbove (2) ont observé en 1933 un cas sans aucune gravité chez un Annamite. Ces trois cas avaient présenté une symptomatologie incomplète. L'ictère avait fait défaut chez un des malades de Lavau, Ragiot, Souchard, Farinaud et Liéou, et chez le malade de Ragiot et Delbove.

En 1934, Ragiot et Delbove (3) ont publié deux nouvelles observations. L'une concernait un cas d'extrême gravité, avec état typhoïde, ictère, azotémie à 3 g. 80, fièvre à rechute. rachialgie, l'autre un cas de moyenne intensité, avec subictère. Ces deux malades, originaires de la région Saïgon-Cholon, guérirent. Tous deux présentèrent une éruption érythémato-maculeuse non purpurique.

Le malade que nous avons observé était un Annamite de 19 ans, originaire de la province de Travinh à 200 km. de Saïgon. Il fut emprisonné pour vol à la prison provinciale de Travinh le 17 avril 1935. Le 10 juillet, il se présente à la visite à la prison, il a 39°4. Comme il aurait eu du paludisme, on lui donne 1 gr. de quinine le 11 et le 12. Le sang n'est examiné que le 12, il ne contient pas d'hématozoaires.

Le malade n'entre à l'hôpital que le 13 juillet : t. 39°, asthénie extrême, myalgies intenses des lombes et des cuisses, conjonctives rouges, diarrhée ocre clair abondante, urines couleur Porto, téguments jaune safran, agitation avec insomnie, pas de Kernig, réflexes tendineux faibles, pas de splénomégalie, foie débordant légèrement. Un nouvel examen montre l'absence d'hématozoaires et une polynucléose très marquée à 85 o/o. Nous portons le diagnostic d'état septicémique avec ictère à déterminer.

(1) Lavau, Ragiot, Souchard, Farinaud et Liéou. Sur deux cas de fièvre ictéro-hémorragique observés en Cochinchine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXIV, n° 6, 1931.

(2) Ragiot et Delbove. Nouveau cas de spirochétose ictéro-hémorragique bénigne. *Bull. Soc. Méd. Chir. de l'Indochine*, n° 1, janvier-février 1933.

(3) Ragiot et Delbove. Spirochétose ictérigène en Cochinchine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXVII, 11 avril 1934, p. 347.

Malheureusement les ressources très minimes à cette époque de notre laboratoire ne nous permirent pas de pratiquer les examens dont nous avons l'habitude systématique (hémoculture, centrifugation des urines, dosage de l'azotémie, inoculations, etc.).

Devant cet ictère fébrile infectieux aigu, couleur safran, avec bilirubinurie, conjonctives congestionnées, myalgies, nous soupçonnons la spirochétose ictérigène. Nous envoyons à l'Institut Pasteur du sérum pour séro-agglutination de spirochètes.

La maladie progresse rapidement, l'état ataxo-adynamique avec carphologie et subdélire s'accuse, le malade agonise le 16 et meurt le 17 juillet.

La nécropsie permet de constater l'absence de signes de typhoïde, de broncho-pneumonie, de lésions cardiaques. Nous notons une coloration jaune-safran des séreuses, du liquide péricardique, du foie. Le foie très jaune pèse 1.050 gr. La vésicule, sans calculs (1), contient une bile verte fluide. Les reins sont très congestionnés surtout au niveau de la médullaire.

La séro-agglutination T. A. B. fut négative (Dr DELBOVE), elle fut positive pour le spirochète ictéro-hémorragique de même que la lyse à 1/100e, à 1/300e, à 1/500e (Dr VAUCEL).

La spirochétose ictérigène présente une très grande variabilité clinique. Les lésions anatomiques sont très diverses suivant la durée évolutive, les malades succombent à la somme totale des troubles hépatiques, rénaux, cardiaques.

L'existence de la spirochétose ictérigène démontrée pour l'agglomération Saïgon-Cholon ne fait pas de doute dans les provinces rizicoles de Cochinchine. Des recherches systématiques permettront de dépister de nouveaux cas dans toute l'Indochine. G. HASLE, F. TOULLEC et VAUCEL viennent de publier dix cas observés au Tonkin (2).

(1) Au sujet des calculs biliaires, cf. CH. MASSIAS. Deux cas de lithiase biliaire chez les Annamites, l'hypocholestérine des Annamites. *Revue médico-chir. des mal du foie*, juillet-août 1934.

(2) G. HASLE, F. TOULLEC et M. VAUCEL. Spirochétose ictéro-hémorragique et spirochétoses anictériques observées à Hanoï. *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, XIII, mai 1935, p. 407.

Sur la chimiothérapie des piroplasmoses par un nouveau médicament, l'*acaprine* (Bayer) (méthyl-sulfométhylate de l'urée de la 6 aminoquinoléine) (1),

Par C. Cernaianu.

Le rôle de la chimiothérapie dans les piroplasmoses des animaux domestiques est, selon nous, de guérir la piroplasmose contractée naturellement à la suite des piqûres des tiques ou celle qui surviendrait après l'emploi des injections de sang parasité comme moyen préventif pour l'obtention d'une prémunition contre la même maladie.

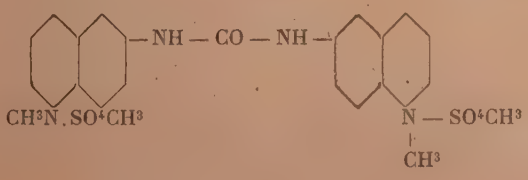
Il est donc extrêmement utile de posséder une chimiothérapie spécifique certaine contre les piroplasmoses, non seulement pour le traitement curatif des cas sporadiques, mais surtout pour avoir une arme certaine de correction pour les réactions vaccinales trop fortes, car on ne pourra jamais obtenir une extension considérable des méthodes de prémunition contre les piroplasmoses qui constitueront la base de la lutte anti-piroplasmique dans l'avenir, sans posséder le correctif, sûr et indispensable, qu'est la chimiothérapie spécifique réellement efficace. Elle jouerait vis-à-vis des réactions fortes observées après l'injection de sang parasité, le rôle du sérum anti-charbonneux dans la correction des réactions trop fortes des vaccinations contre le charbon.

C'est bien vrai que dans les dernières années un progrès important a été obtenu dans la chimiothérapie des piroplasmoses par l'utilisation de la trypaflavine ou gonacrine, qui a l'avantage sur le trypanobleu d'être active, non seulement sur les affections dues aux parasites endoglobulaires du genre *Piroplasma*, mais aussi sur celles causées par les *Babesiella*.

Ce polytropisme permet l'utilisation de la trypaflavine ou gonacrine avant la consultation du laboratoire, ce qui est très précieux, car le moment de l'intervention dans la chimiothérapie des piroplasmoses constitue un facteur essentiel de succès.

Mais la trypaflavine présente aussi des désavantages parmi lesquels le fait qu'elle colore les mains et qu'elle doit être injectée

(1)



strictement dans la veine, surtout si l'on est obligé de traiter des troupeaux entiers, comme c'est souvent le cas chez nous, pour la piroplasmose vraie des bovidés et la babésiellose ovine.

Il nous semble que la chimiothérapie des piroplasmoses doit reposer sur un médicament qui soit :

a) actif contre toutes les formes de piroplasmoses de tous les animaux domestiques;

b) d'un emploi très pratique, c'est-à-dire de ne nécessiter qu'une seule dose pour ne demander qu'une seule intervention ;

c) d'une administration facile, si possible par voie intramusculaire ou sous-cutanée ou même buccale, car, on le sait, la voie intraveineuse est peu pratique, surtout quand on a à traiter de très nombreux animaux ;

d) actif sous un petit volume, pour être injecté avec une seringue habituelle, sans avoir besoin d'appareils spéciaux.

*
* *

Il paraît, que le nouveau médicament, l'*acaprine*, de la Maison BAYER, que nous avons reçu depuis quelques années en vue de rechercher son action dans la chimiothérapie des piroplasmoses en Roumanie, répond de très près à presque toutes les conditions mentionnées plus haut.

L'acaprine est un dérivé de l'urée = N-N^1-(bis-méthylechinolyle-méthyle-sulfate-6) carbamide. Elle a été obtenue par voie synthétique par SCHÖNHÖFER et HENECKE dans les laboratoires d'Elberfeld. Son action antipiroplasmique a été reconnue par KIKUTH dans la piroplasmose expérimentale du chien et son action pharmacologique a été soigneusement étudiée par HECHT.

Ce produit, qui se présente sous la forme d'une poudre légèrement jaune est très soluble dans l'eau. D'après les recherches de HECHT, les propriétés pharmacologiques et la tolérance de ce produit sont les suivantes :

Chez le lapin, les doses de 2 mgr. par kilogramme de poids vif, injectées par voie intraveineuse, provoquent une chute intense et assez prolongée de la tension artérielle, ainsi que de fortes contractions de l'intestin, sans avoir aucune influence sur l'utérus.

Chez le chat, la dose de 1 mgr. par kilogramme de poids vif, injectée sous la peau, produit une salivation appréciable et le rétrécissement de la pupille, des doses plus fortes produisent des excitations du système nerveux central.

Chez le chien la dose mortelle par voie intraveineuse ou intramusculaire est de 3 mgr. par kilogramme d'animal, tandis que par voie buccale cette dose est de 300 mgr. La dose tolérée par injection est de 2 mgr.

Il faut ajouter que la tolérance est différente chez les diverses espèces : le chien est comparativement le plus sensible après lui, le cheval, le bœuf et le mouton, tandis que le porc paraît le plus résistant.

Les propriétés chimiothérapeutiques ont été étudiées par Kikuth sur la piroplasmose expérimentale du chien. Ses expériences ont montré qu'avec 1 16e mgr. d'acaprine par kilogramme de poids vif, injectée pendant la période d'incubation, on peut retarder l'apparition des parasites dans le sang d'au moins 4-5 jours. Puisque la dose efficace de trypaflavine est de 5 mgr. et la dose tolérée de 20 mgr. par kilogramme de poids vif, alors que cette dernière est de 2 mgr. pour l'acaprine, l'index thérapeutique pour la trypaflavine est de 1 : 4, tandis que celui de l'acaprine de 1 : 32, ce qui veut dire que l'acaprine est 8 fois plus efficace que la trypaflavine.

En outre, Kikuth a constaté que la dose curative certaine pour le chien est de 1 4 mgr. par kilogramme de poids vif, tandis que pour la trypaflavine de 20 mgr. par kilogramme. Cela signifie que la marge thérapeutique de l'acaprine est donc de 1 : 8, celle de la trypaflavine seulement de 1 : 1.

L'administration de l'acaprine par voie buccale semble particulièrement pleine de promesse dans la piroplasmose expérimentale du chien, puisque 3 à 10 mgr. ingérés par le chien le guérissent à coup sûr ; 1 mgr. 5, détermine encore une action nette.

Dans l'infection chronique il est nécessaire de répéter deux fois la dose tolérée de trypaflavine pour amener une guérison thérapeutique complète ; par contre, il suffit d'injecter une seule dose de 1 mgr. par kilogramme d'acaprine pour guérir des infections chroniques du chien. Le même résultat est obtenu si l'on injecte quatre fois, par les voies intraveineuses ou intramusculaires, 1 4 à 1 2 mgr. par kilogramme de poids vif à intervalle de 1 ou 2 jours. Des doses moindres amènent vraisemblablement le même résultat.

L'acaprine possède en outre des propriétés prophylactiques : 1 mg. par kilogramme administré par voie intraveineuse pendant 7 jours prévient l'éclosion des infections expérimentales chez le chien.

* * *

La Maison « Bayer » nous a prié depuis quelques années de rechercher l'action de ce nouveau médicament, l'acaprine, dans le traitement des piroplasmoses des divers animaux domestiques de Roumanie. Le produit a été mis à notre disposition en ampoules (solution aqueuse à 5 o/o) et en pastilles de 0 g. 25 chacune. Il a été essayé dans les formes suivantes de piroplasmoses :

1° Piroplasmose vraie du cheval due à *Piroplasma caballi* (Nuttall et Strickland);

2° Babésiellose bovine due à *Babesiella bovis* (Babés);

3° Piroplasmose bovine vraie due à *Piroplasma bigeminum* (Smith et Kilborne);

4° Babésiellose ovine due à *Babesiella ovis* (Babés).

I. L'acaprine dans le traitement de la piroplasmose vraie du cheval due à *Piroplasma caballi* (Nuttall et Strickland),

Par C. CERNAIANU et N. GLUHOVSCHI.

Nous avons effectué nos recherches de chimiothérapie de la piroplasmose vraie du cheval par l'acaprine sur des chevaux malades de pirosplamose, qui s'étaient infectés dans les pâturages par l'intermédiaire des tiques *Dermacentor reticulatus* (Fabricius), l'agent vecteur de cette pirosplamose vraie du cheval dans la région.

Nous avons traité au total par voie *veineuse* 75 chevaux malades.

Pour mieux faire ressortir l'action du médicament dans cette forme de piroplasmose traitée par cette voie, nous allons reproduire ici l'histoire de trois cas.

I. — 3 mai 1934. Cheval 7 ans, abattement prononcé, muqueuses pâles, faiblesse du train postérieur, urine très foncée, pouls très accéléré, appétit suspendu, etc. *Piroplasma caballi* dans le sang.

A 9 heures, t. 40°9. Traitement : 4 cm³ d'une solution à 5 o/o d'acaprine, c'est-à-dire 0 g. 2 d'acaprine dans la veine.

Après quelques minutes l'animal est en sueur et présente une salivation abondante et une élimination fréquente d'excréments mous.

A 11 heures, t. 40°7, l'animal est plus calme.

A 17 heures, t. 39°8, l'animal est beaucoup plus gai et recherche la nourriture.

4 mai 1934. A 9 heures, l'état général normal et l'appétit est revenu, t. 38°5. A 17 heures, t. 38°5, guérison clinique complète.

L'examen microscopique du sang fait apres 24 heures montre seulement de rares formes rondes.

II. — 5 mai 1934. Jument 8 ans, tristesse, somnolence, hémoglobinurie, muqueuses ictériques. Tête pendante, marche titubante. Tiques dans la crinière et la queue. *Piroplasma caballi* dans le sang.

A 9 heures, t. 41°2. Traitement : 4 cm³ d'une solution d'acaprine à 5 o/o dans la veine. Après 2 minutes l'animal présente une salivation abondante et commence à suer profondément, et à éliminer des crottins mous, qui sont jetés loin et avec force.

A 11 heures, l'animal est devenu calme, t. 39°8.

A 17 heures, l'animal a regagné la vivacité et cherche la nourriture, t. 39°6.

6 mai 1934. A 9 heures, t. 38°8, aspect et appétit normaux.

A 17 heures, t. 38°6, l'animal est gai et consomme la ration complète.

Après 24 heures l'examen microscopique du sang montre de très rares piroplasmes ronds.

III. — 8 juin 1934. Cheval 5 ans, abattement, faiblesse du train postérieur, muqueuses pâles, hémoglobinurie, appétit supprimé. *Piroplasma caballi* dans le sang.

A 8 heures, t. 40°8. Traitement : 5 cm³ d'une solution d'acaprine ou 0 g. 25 d'acaprine dans la veine. Après très peu de temps on observe les mêmes effets du médicament : éliminations fréquentes d'urine et de fèces, salivation abondante, transpiration, tremblements musculaires, etc., etc.

A 10 heures, t. 40°, l'animal est devenu calme.

A 16 heures, t. 39°6, le cheval est calme et plus gai, il cherche la nourriture.

9 juin 1934. A 9 heures, t. 38°, l'animal est gai, d'aspect normal. Les muqueuses plus roses, l'appétit revenu, l'hémoglobinurie disparue.

A 17 heures, t. 37°7, guérison clinique complète. L'examen microscopique du sang fait 24 heures après l'injection donne un résultat négatif.

Parmi les 75 chevaux traités avec l'acaprine par voie intraveineuse, nous avons eu 9 cas très graves, de piroplasmose chronique, avec apathie, débilité et anémie très prononcée et tous ont guéri 24 heures après le traitement intraveineux avec l'acaprine, les animaux regagnant leur aspect normal et leur complète vivacité.

On sait que le trypanobleu et la trypaflavine (gonacrine) sont moins actifs dans ces cas chroniques et que les animaux traités tardivement par ces médicaments succombent assez souvent, malgré le traitement.

Pour faire mieux ressortir l'action de l'acaprine sur les formes chroniques de la piroplasmose vraie du cheval, nous nous permettons d'exposer succinctement l'évolution d'un cas typique.

I. — 24 octobre 1934. Jument 8 ans, débilité très prononcée, yeux larmoyants, urine foncée, appétit très réduit, muqueuses conjonctivales et vaginales jaune-ictériques, marche très difficile et titubante, t. 38°5.

L'examen de la crinière et de la queue fait voir les traces des piqûres des tiques. *Piroplasma caballi* dans le sang.

Traitement : à 10 heures, 0 g. 25 d'acaprine (5 cm³ d'une solution à 5 o/o) dans la veine. Après l'injection on observe toutes les manifestations secondaires dues à l'action de l'acaprine.

A 11 heures, t. 38° 6, les muqueuses deviennent plus roses, mais l'animal est toujours apathique.

La jument n'est examinée que le 25 octobre à 10 h. 1/2 quand on trouve que l'appétit est complètement revenu, l'animal est gai et vivace, t. 38°1. La jument est donc cliniquement guérie.

Au total nous avons traité par voie intraveineuse, avec l'acaprine, 75 chevaux atteints de piroplasmose vraie et tous ces animaux ont guéri, étant devenus afébriles 24 heures après le traitement et regagnant leur aspect normal, sans aucun accident ou non-réussite, sauf les manifestations secondaires décrites plus haut, qui toutefois ont été absentes dans quelques cas. Ces manifestations secondaires dues à l'action de l'acaprine disparaissent au bout de 3-4 heures et ne mettent jamais en danger la vie des animaux. Sur un seul cheval nous avons observé une complication d'anasarque après 11 jours, ayant évolué vers la guérison.

En résumé, 1-2 minutes après l'injection intraveineuse d'acaprine il s'ensuit une transpiration plus ou moins abondante et une salivation appréciable. L'animal élimine de l'urine après 5-6 minutes et commence à éliminer à répétition des crottins mous. Sans conteste, l'acaprine possède une forte action sur la musculature lisse, toutefois les animaux en gestation supportent le traitement sans aucun accident.

En ce qui concerne la température, on observe que 15 minutes après l'injection intraveineuse d'acaprine, elle commence à descendre et peut atteindre presque la normale. Après 1-2 heures elle monte de nouveau sans atteindre le degré observé au moment de l'injection, pour redescendre ensuite rapidement 6-7 heures après le traitement à la normale le cheval devient beaucoup plus gai et vivace il cherche la nourriture.

Parmi les 75 chevaux traités par voie endoveineuse 39 animaux ont été traités seulement avec acaprine, tandis que 36 avec acaprine + néphrine (racédrine + suprarénine racémique) dénommée Acaprine R.

Après l'emploi de l'acaprine R les manifestations secondaires ont été très rares et d'intensité très réduite.

Pour rechercher si on ne pouvait pas au moins réduire l'intensité de ces manifestations secondaires, nous avons essayé de traiter les chevaux malades par voie *intramusculaire*. Nous avons traités par cette voie 26 cas et tous ont guéri après 24-36 heures, au moins cliniquement.

Voici l'histoire de deux cas traités par voie intramusculaire :

I. — 24 mai 1935. Cheval, 4 ans. Abattement, marche titubante, appétit disparu, urine foncée. Ictère, yeux larmoyants, t. 40°3. *Piroplasma caballi* dans le sang.

A 9 heures : 0 g. 20 d'acaprine (4 cm³ d'une solution à 5 o/o) en injection intramusculaire. A 10 heures. Tremblements musculaires légers, transpiration et salivation modérées, t 40°. A 12 heures. Elimination de fèces molles, salivation, t. 39°8. A 16 heures. Le cheval se

déplace dans la cour en cherchant de la nourriture. 25 mai 1935, à 9 heures, l'animal présente un aspect normal et de l'appétence, t. 38°6, guérison clinique complète.

II. — 29 mai 1935. Jument, 7 ans. Tristesse prononcée, marche très difficile, hémoglobinurie. Muqueuses jaunes, ictériques, t. 40°7.

Traitement : A 8 h. 1/2, 0 g. 25 d'acaprine ou 5 cm³ d'une solution à 5 o/o dans les muscles.

A 9 heures, salivation appréciable et légers tremblements musculaires, très peu de transpiration, t. 40°4. A 11 heures, l'animal est calme, élimine des excréments mous, t. 40°. A 16 heures, la jument se déplace dans la cour et cherche de la nourriture, t. 39°6. 30 mai 1935. A 9 heures, l'animal a regagné l'appétit, l'aspect est normal. A 15 heures, il paraît complètement guéri, t. 38°5.

Comme on le voit, l'acaprine est active aussi par voie *intramusculaire*, ce produit fait descendre la température à la normale en 24-36 heures et apporte au bout de ce laps de temps la guérison clinique.

Après l'injection intramusculaire d'acaprine les phénomènes secondaires sont très réduits et se caractérisent seulement par des tremblements musculaires légers, de salivation et de transpiration très modérées, qui débutent à peu près une demi-heure après l'injection. On observe aussi l'élimination d'urine et d'excréments mous au bout de 1-3 heures. Au lieu de l'injection on n'observe rien, le médicament étant très bien supportée.

Mais même par la voie *sous-cutanée* l'acaprine est tout aussi active et très bien supportée par les tissus. Voici un exemple :

I. — 25 mai 1935. Jument, 6 ans, abattement prononcé, inappétence, muqueuses pâles, t. 40°8, marche titubante, yeux larmoyants. *Piroplasma caballi* dans le sang.

Traitement : 5 cm³ de la solution d'acaprine à 5 o/o sous la peau à 8 heures. A 11 heures, t. 39°, l'état général un peu amélioré. A 12 heures, t. 38°6, l'appétit est revenu et l'état général beaucoup amélioré. A 17 h. 1/2, t. 38°5, l'appétit normal, l'état général bon.

26 mai 1935. T. 37°5, à 9 heures, guérison clinique complète.

Nous avons traité avec la même dose d'acaprine sous la peau, 25 chevaux et dans tous les cas nous avons obtenu la guérison 24-36 heures après l'injection.

Parmi ces chevaux malades il y en avait 4 atteints de piroplasmose chronique avec épuisement et anémie profonde, abattement et inappétence, ils ont guéri aussi.

Quant aux phénomènes secondaires à l'injection d'acaprine sous la peau, ils sont très peu accusées et transitoires.

En outre, nous avons recherché si cette substance, si active par les voies intraveineuse, iniramusculaire et sous-cutanée, ne pos-

séderait aussi une action curative contre la piroplasmose vraie du cheval quand elle est administrée par la voie *buccale*.

Nous avons traité par cette voie 5 chevaux malades et deux autres furent traités de la même manière par deux collègues ; tous ont guéri, voici l'observation très succincte d'un cas traité *per os*.

I. — 15 mai 1934. Jument, 5 ans, abattement très prononcé, muqueuses pâles, inappétence, hémoglobinurie, marche très difficile, t. 40°7.

Traitement : à 7 heures, le lundi : 8 pastilles à 0 g. 25 d'acaprine c'est-à-dire 2 g. dans 400 cm³ d'eau Il fut donné en outre au propriétaire encore 6 pastilles pour les donner à l'animal le soir.

16 mai 1934. A 8 heures, t. 38°2, l'animal est gai et son appétit est normal. Les muqueuses sont roses, l'hémoglobinurie disparue. Après 3 jours l'animal reprend son service.

Les autres chevaux ont reçu seulement 5-6 pastilles le matin et 5-6 le soir, c'est-à-dire 1,25-1,5 g. d'acaprine chaque fois et tous ont guéri.

Il résulte donc de nos essais, effectués sur le grand nombre de chevaux cité ci-dessus, que l'acaprine administrée par voie *intraveineuse* est capable de guérir à coup sûr la piroplasmose vraie du cheval due à *Piroplasma caballi*, elle fait descendre la température à la normale en 24 heures et au bout de ce temps l'animal retrouve son aspect normal. Cet effet n'est jamais obtenu dans un délai aussi court ni avec le trypanobleu, ni avec la trypaflavine.

L'acaprine possède la même action curative par les voies *intramusculaire* et *sous-cutanée*. Ces voies seront celles à utiliser dans l'avenir et elles rendent inutile le mélange de l'acaprine et de néphrine. Les doses actives d'acaprine, pour les chevaux de notre région, par voies intramusculaire et sous-cutanée sont de 0,20 à 0,25 g. ou 4 à 5 cm³ d'une solution aqueuse à 5 0/0 c'est-à-dire 1,2 cm³ de solution pour 100 kg. de poids vif ou 6 cm³ de solution pour les chevaux de 500 kg.

Nous n'avons pas été amenés à répéter la dose d'acaprine parce que tous les chevaux traités ont été guéris 24 à 36 heures après l'injection.

L'acaprine possède une action curative manifeste même par la voie buccale. La dose de 1,25 à 1,50 g. ou 5 à 6 pastilles à 0,25 g. le matin et 1,25 à 1,50 g. le soir, amène d'habitude la guérison en 24 à 36 heures.

L'acaprine présente encore l'avantage qu'elle ne colore ni les tissus, ni la viande des animaux, ni les mains de l'opérateur.

En ce qui concerne le sort des parasites endoglobulaires après le

traitement à l'acaprine, nous pouvons dire que l'examen microscopique du sang chez un bon nombre de chevaux, 24 heures après l'injection de l'acaprine, a pu mettre en évidence parfois de très rares *Piroplasma caballi*, mais surtout des formes rondes.

II. L'acaprine dans le traitement de la babésiellose bovine à *Babesiella bovis* (Babes),

Par Cernaianu et N. Gluhovschi.

Tout d'abord nous désirons faire observer qu'en Bessarabie il n'existe que la forme de piroplasmose bovine causée par *Babesiella bovis* (Babes), c'est-à-dire seulement la babésiellose bovine. Cette province de la Roumanie est située au nord du 45° de latitude où cesse l'aire géographique de *Piroplasma bigeminum* (Smith et Kilborne).

Dans le but d'essayer l'action de l'acaprine dans cette babésiellose bovine, nous avons traité d'abord par voie *intraveineuse* 14 bovidés.

Pour mieux faire ressortir l'action de l'acaprine, nous allons exposer succinctement l'évolution de deux cas au moment de notre intervention :

I. — 23 octobre 1934. Vache, 7 ans. Abattement prononcé, muqueuses très ictériques, hémoglobinurie, t. 40°3. *Babesiella bovis* dans le sang.

A 11 heures. Traitement : 7 cm³ d'une solution d'acaprine à 5 o/o dans la veine. Après 1-2 minutes on observe une forte transpiration et agitation.

Puis on remarque une salivation abondante, des tremblements musculaires, élimination d'urine et d'excréments ramollis.

A 12 heures, t. 39°6, l'animal se couche et élimine fréquemment des excréments mous et de la salive. Les muqueuses conjonctivales et vaginales présentent une coloration rosée sur un fond ictérique, celle de la gorge est jaune-rose, avec un léger réflexe ictérique. Après une demi-heure ces manifestations secondaires s'atténuent fortement.

A 17 heures, t. 39°8, l'animal est calme et plus gai.

24 octobre 1934. Le matin, t. 38°1, l'appétit revenu, l'état général très amélioré, urine claire. Le soir, t. 38°5, guérison clinique complète.

II. — 31 octobre 1934. Vache, 5 ans, débilité générale très prononcée, difficulté de déglutition, ictère, hémoglobinurie, etc., t. 41°1, *Babesiella bovis* dans le sang.

Traitement : A 8 h. 1/2 une injection intraveineuse de 5 cm³ d'une solution d'acaprine à 5 o/o. On n'observe pas des manifestations secondaires dues à l'acaprine.

A 9 h. 1/2, état général le même, t. 40°7.
A 13 heures, état général un peu amélioré, t. 39°9.
1er novembre 1934. A 9 heures, t. 38°9, état général presque normal, l'appétit revenu, l'urine claire.
A 16 heures, t. 38°6, guérison clinique complète.

Comme il ressort de ces observations, l'acaprine injectée par voie *intraveineuse* est active aussi dans la babésiellose bovine à *Babesiella bovis*, rendant les animaux afébriles et d'aspect normal 24 heures après le traitement. Dans ce laps de temps l'appétit revient, l'urine s'éclaircit et les muqueuses retrouvent presque leur couleur normale. Tous les 14 cas ont été guéris.

Injectée par voie *intramusculaire* l'acaprine est tout aussi active dans cette forme de piroplasmose, comme nous avons eu l'occasion de le constater sur 10 cas dont 9 ont guéri. Voici l'histoire de 2 cas choisis parmi eux.

I. — 23 mai 1935. Vache 6 ans. Etat général mauvais, abattement, muqueuses ictériques, hémoglobinurie, inappétence. *Babesiella bovis* dans le sang, t. 40°8. Traitement : A 8 heures, 6 cm³ de la solution d'acaprine à 5 o/o dans les muscles fessiers.
A 10 heures, légers tremblements musculaires et salivation modérée.
L'animal n'a pu être revu que le 24 mai à 7 h. 1/2, t. 38°7, état général normal, les muqueuses roses, appétit revenu, urine claire. Guérison clinique complète.

II. — 27 mai 1935. Vache, 5 ans. Appétit disparu, marche titubante, muqueuses ictériques, hémoglobinurie, constipation. *Babesiella bovis* dans le sang, t. 40°6.
Traitement : A 11 heures, injection de 6 cm³ d'une solution d'acaprine à 5 o/o dans les muscles fessiers.
A 12 heures, légers tremblements musculaires, un peu de salivation et de transpiration, t. 40°3.
A 15 heures, l'animal est plus calme et plus gai, t. 40°1.
28 mai 1935. A 9 heures, aspect normal, appétit revenu, urine normale, t. 39°. Guérison clinique complète.

Parmi ces 10 cas nous avons eu une vache très anémiée, avec 41° de température, hémoglobinurie prononcée, de très petite taille, ne dépassant pas un poids de 200-250 kg. L'examen microscopique de son sang montrait de très nombreux parasites endoglobulaires. Cette vache a reçu 10 cm³ de la solution d'acaprine à 5 o/o dans les muscles. Elle est morte une demi-heure après, présentant les signes d'une intoxication : dyspnée, abattement extrême, etc. Ce fait ne peut pas être mis seulement sur l'effet toxique du médicament, quoique la dose a été au moins double, mais il s'explique mieux par une inondation du corps par la grande quantité d'endotoxines mise en liberté par les parasites détruits d'un coup par la

grande dose d'acaprine. Une intoxication seulement par l'acaprine même aurait montré des excitations du système nerveux central, des manifestations fortes de la part de l'intestin, des défécations rebelles, qui n'ont pas été observées.

Nous avons traité en outre 6 autres bovidés avec la même dose (6 cm³ d'une solution à 5 o/o) d'acaprine, mais par voie *sous-cutanée*, tous ont guéri également après 24-36 heures après l'injection.

Mais aussi par voie *buccale* l'acaprine est capable de guérir la babésiellose bovine et le cas suivant nous donne une idée de l'action du médicament administré par cette voie :

I. — 18 mai 1934. Bœuf, 6 ans. Anorexie, somnolence, muqueuses pâles, hémoglobinurie, poils hérissés, t. 40°5. *Babesiella bovis* dans le sang.

Traitement : 6 pastilles à 0 g. 25 d'acaprine dans 400 cm³ d'eau commune le matin et 6 autres pastilles le soir, administrées par le propriétaire.

19 mai 1934. A 9 heures, l'animal est complètement remis, gai et mange sa ration complète, les muqueuses sont roses, t. 38°6.

Nous avons traité en total 5 sujets par voie buccale et tous les animaux furent cliniquement guéris 24 heures après la première reprise d'acaprine.

Comme on le voit, l'acaprine injectée par voie *intramusculaire* et *sous-cutanée*, à la dose de 0 g. 3 ou 6 cm³ d'une solution à 5 o o, a apporté la guérison des animaux traités 24-36 heures après l'intervention, sauf le cas exposé plus haut. Presque toutes les vaches traitées étaient de petite taille et d'un poids de 300-350 kg. La dose curative serait donc de 10 cm³ d'une solution à 5 o o pour les animaux d'un poids de 500 kg., c'est-à-dire 2 cm³ de solution pour 100 kg.

Pour la voie *buccale*, la dose serait de 5-8 pastilles à 0 g. 25 le matin et la même quantité le soir dans 400 cm³ d'eau commune.

En ce qui concerne le sort des *babesiella* chez les animaux traités, des examens furent effectués 24 heures après l'injection chez 4 vaches : 3 ont présenté de très rares parasites dans le sang, surtout des formes très petites et doubles, jamais des formes annulaires ou amiboïdes. Cela signifierait que l'acaprine agirait plus énergiquement sur les parasites jeunes, c'est-à-dire sur les formes de division.

III. L'acaprine dans le traitement de la piroplasmose bovine vraie des bovidés due à *Piroplasma bigeminum* (Smith et Kilborne),

Par C. CERNAIANU, I. RADEF et T. RADESCU.

Pendant l'année 1934 nous avons eu à traiter 12 bovidés de la région de Dobroudja, dont la plupart présentaient des symptômes très sévères de piroplasmose vraie due à *Piroplasma bigeminum* et tous ont guéri.

Voici l'évolution de trois cas :

I. — 14 septembre. Vache, 10 ans, présente des symptômes de piroplasmose depuis trois jours, abattement prononcé, appétit très réduit, rumination irrégulière, urine brun foncé, défécation toutefois normale, t. 41°.

Traitement : 6 cm³ d'une solution d'acaprine à 5 o/o par voie *intramusculaire*. Le médicament est bien supporté. Après 5 heures la température descend à 40°.

15 septembre 1934. Etat général beaucoup plus amélioré, l'animal est gai, l'appétit est revenu, l'urine claire, t. 39°8 le matin, 38°5 le soir. Guérison clinique complète.

II. — 8 septembre 1934. Taureau, 7 ans, état général extrêmement mauvais, presque désespéré, abattement complet, appétit inexistant, ictère, hémoglobinurie intense. *Piroplasma bigeminum* dans le sang.

Traitement : 6 cm³ d'une solution d'acaprine à 5 o/o dans la *veine*.

L'animal réagit très légèrement à l'injection du médicament, seulement avec salivation et défécation. Après 5 heures, t. 40°6, l'état général à peine amélioré.

9 septembre 1934. Le matin, t. 40°2, l'urine est plus claire, l'état général beaucoup amélioré, l'appétit revenu, Le soir, t. 38°6, l'animal est gai et d'aspect normal, l'urine claire. Guérison.

III. — 13 septembre 1934. Vache, 4 ans, état général mauvais, poils hérissés, appétit et rumination disparus, cœur et pouls accélérés. Urine de la couleur du rhum, muqueuses subictériques, t. 40°7. *Piroplasma bigeminum* dans le sang.

Traitement : A 11 heures, 6 cm³ d'une solution d'acaprine à 5 o/o dans les *muscles*. Après 5 heures, t. 40°2.

14 septembre 1934, t. 39°6. L'appétit est revenu, l'urine est beaucoup plus claire et l'état général très amélioré. Le soir, t. 38°5. Guérison clinique complète.

Parmi les trois cas cités ci-dessus, le numéro II, présentant des symptômes très graves, même désespérés, a été traité par voie endoveineuse, tandis que les deux autres, très sévères aussi, ont été traités par voie intramusculaire.

En même temps et dans le même foyer nous avons traité encore 4 cas désespérés, tous gisant par terre et présentant des températures au-dessous de la normale. Tous ces animaux sont morts, malgré l'intervention, 2-4 heures après l'injection.

Pendant l'année 1935, toujours dans la Dobroudja, nous avons traité 14 bovidés atteints de cette forme de piroplasmose vraie, qui tous présentaient de l'inappétence, de la paleur des muqueuses, des températures entre 40°5-42°-43°, et chez la plupart aussi de l'hémoglobinurie. Après une seule injection d'acaprine faite 24 heures auparavant, tous les symptômes ont disparu, l'urine s'est éclaircie et les animaux ont retrouvé leur aspect normal. Un seul bœuf trouvé par terre, parce qu'il ne pouvait plus se tenir debout, est mort quelques minutes après l'application du traitement.

D'après nos observations, l'acaprine administrée par voie *intramusculaire* ou *sous-cutanée*, est active aussi dans la piroplasmose vraie des bovidés due à *Piroplasma bigeminum* Smith et Kilborne. Si le traitement est appliqué dans les premiers trois jours de la maladie, quand l'animal peut se tenir encore debout et que les manifestations graves du tube digestif n'ont pas exténué l'animal, l'acaprine apporte régulièrement la guérison, faisant disparaître en 24 heures la fièvre, l'hémoglobinurie et l'ictère, rendant à l'animal après 24-36 heures son aspect normal.

Après 2-3 jours les animaux sont, en outre, capables de reprendre leur service

Mais chez les animaux présentant des symptômes très sévères, avec état général très altéré, quand l'animal ne peut plus se tenir debout, le résultat du traitement n'est pas toujours infaillible, surtout quand les complications prononcées du tube digestif ont exténué l'animal.

Dans ces cas, le sang des animaux contenant un nombre considérable de parasites, les doses fortes d'acaprine, injectées surtout par voie intraveineuse et intramusculaire, conduisent à une inondation du corps de l'animal par une grande quantité de toxine mise d'un coup en liberté par les très nombreux parasites tués, et peuvent par ce fait causer la mort des animaux.

D'autre part, si les complications du tube digestif sont déjà prononcées on observe de l'entérite hémorragique grave avec exténuation de l'animal, elles ne doivent pas être négligées, car la contraction et la forte excrétion qu'exerce l'acaprine sur l'intestin, peut causer des hémorragies graves mortelles et dans ces cas le traitement est contre-indiqué.

C'est pour cela qu'il est recommandé que le traitement avec l'acaprine soit précoce, car alors la guérison est constante. En tous cas l'acaprine guérit tous les animaux malades traités dans les trois

premiers jours de la maladie, avec de l'hémoglobinurie et de l'ictère.

Les doses sont les suivantes : 0 g. 5 d'acaprine ou 10 cm³ d'une solution aqueuse à 5 o/o pour un bovidé de 500 kg. ou 0 g. 1 (2 cm³ de solution) pour 100 kg. de poids vivant.

IV. L'acaprine dans la chimiothérapie de la babésiellose ovine,

Par C. CERNAIANU, I. SCHULDNER et F. MAGUREANU.

Dans une publication récente, deux d'entre nous, CERNAIANU et SCHULDNER (1), ont montré que la seule forme de piroplasmose ovine qui a pu être mise en évidence en Roumanie a été la babésiellose ovine. Le matériel d'étude qui a servi aux recherches provenait de la même région (Dobroudja) que celui si bien étudié par MOTAS de 1902 à 1904.

Cette année, deux d'entre nous (CERNAIANU et MAGUREANU) ont eu l'occasion d'étudier un autre grand foyer de piroplasmose ovine en Banat (Territoire Hongrois avant la guerre), due toujours à *Babesiella ovis* Babes.

Dans la publication mentionnée plus haut, sont rapportés les bons résultats obtenus dans le traitement de 25 cas de babésiellose ovine par la trypaflavine, employée à la dose de 0 gr. 15, injectée strictement dans la veine. Mais l'application de ce médicament devant se faire strictement dans la veine, constitue un grand empêchement quand on est obligé à traiter un grand nombre d'animaux ou même un troupeau entier.

C'est pour cela que nous avons alors essayé l'emploi de l'acaprine dans la babésiellose ovine.

D'abord nous avons voulu voir l'effet du médicament administré par voie intraveineuse et nous avons injecté 0 gr. 1 d'acaprine ou 2 cm³ d'une solution à 5 o/o dans la veine d'une brebis malade (t. 40°6, abattement, anorexie, etc.). L'animal est mort sur place immédiatement après l'injection.

Un autre mouton, présentant des symptômes sévères de babésiellose, avec t. 40°9, reçoit en même temps que le précédent la même dose d'acaprine, mais en injection *intramusculaire*. Après

(1) CERNAIANU und SCHULDNER. *Deutsche Tierarztl. Wochenschr.*, 1935, p. 518.

18 heures (le matin du jour suivant) l'animal se présente mieux, t. 40°6. Au troisième jour t. 40°, et l'aspect est presque normal. Au quatrième jour t. 39°, guérison clinique complète.

Après ce résultat et après d'autres recherches ultérieures, nous avons dû conclure que l'acaprine ne doit pas être injectée par voie intraveineuse chez le mouton, mais seulement par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Cette année, ayant l'occasion d'étudier sur place quelques foyers de babésiellose ovine, nous avons appliqué le traitement à l'acaprine en observant de très près les animaux traités. Voici l'évolution de trois cas du moment de l'injection de l'acaprine :

I. — 11 juillet 1935. Brebis, 3 ans 1/2, malade depuis trois jours, poids 52 kg. L'animal reste couché, fuit le jour et recherche l'eau, appétit suspendu, muqueuses pâles, respiration accélérée, urine normale, fèces fluides avec des mucosités mais sans sang. *Babesiella ovis* dans le sang.

A 14 heures, t. 41°4. Traitement : 1 cm³ 5 de la solution d'acaprine à 5 o/o. Après 5 minutes l'animal commence à éliminer de la salive spumeuse et à gémir.

A 16 heures, t. 41°2 ; à 18 heures, t. 40°9 ; à 22 heures, t. 40°3, mais l'état général n'est pas sensiblement amélioré.

12 juillet 1935. A 5 heures, t. 39°5 ; à 9 heures, t. 39°, l'animal est gai, l'appétit revenu. A 14 heures, t. 38°8, guérison clinique complète.

II. — 9 juillet 1935. Brebis 2 ans 1/2, poids 51 kg. malade depuis deux jours. Abattement complet, appétit et rumination inexistants, sécrétion du lait suspendue, muqueuses ictériques, urine normale, excréments diarrhéiques avec des stries de sang noirâtre. *Babesiella ovis* dans le sang.

A 15 heures, t. 41°6. Traitement : Injection intramusculaire de 1 cm³ 5 de la solution à 5 o/o ou 0 g. 075 d'acaprine. Mêmes manifestations secondaires que ci dessus. A 17 heures, t. 41°5, l'animal reste couché. Diarrhée sanguinolente. A 21 heures, t. 40°3. 10 juillet 1935. A 7 heures, t. 39°, l'état général à peine amélioré. A 12 heures, t. 38°8. l'animal cherche la nourriture et paraît plus gai. A 15 heures, c'est-à-dire 24 heures après le traitement, l'animal est gai, l'appétit est revenu, l'aspect est normal. Les excréments sont plus consistants et avec très peu de sang. Le soir l'animal est complètement remis.

III. — 9 juillet 1935. Agneau 6 mois, abattement, anorexie, rumination et appétit suspendus, cherche l'eau surtout pour tremper le museau. Fèces et urine normales. Selon les dires du propriétaire l'animal est malade depuis 24 heures. *Babesiella ovis* dans le sang.

A 15 heures, t. 41°5. Traitement : 1 cm³ de la solution d'acaprine à 5 o/o dans les muscles.

Après 8 minutes on observe la salivation et après 15 minutes l'élimination d'urine normale L'animal présente des tremblements musculaires, la respiration devient plus accélérée et la salivation plus abondante. L'animal reste presque toujours couché.

A 16 heures, t. 41°4. La salivation ne s'observe plus. A 17 heures, t. 41°. L'animal est plus gai. A 21 heures, t. 40°1.

10 juillet 1935. A 9 heures, t. 38°8, l'animal est trouvé dans la cour cherchant de la pourriture. Son aspect est normal. Guérison clinique complète.

Dans ce foyer de babésiellose ovine nous avons traité 30 animaux malades dont 23 se sont remis après 24 heures, les 7 autres sont morts.

En examinant les feuilles d'observation de chaque animal traité, on constate que tous les animaux qui ont guéri, étaient malades depuis 1 à 3 jours au plus, tandis que ceux qui sont morts, étaient malades depuis 4 à 5 jours au moins. Voici deux exemples d'animaux qui sont morts :

I. — 10 juillet 1935. Bélier, 3 ans, poids 62 kg, malade depuis 4 jours. Abattement très prononcé, appétit et rumination inexistants, muqueuses très ictériques, hémoglobinurie et diarrhée prononcée et très fétide. L'animal reste couché. Nombreuses *Babesiella ovis* dans le sang.

A 11 heures, t. 41°. Traitement : 1 cm³ 1/2 de la solution d'acaprine dans les muscles. Après 10 minutes apparaît une salivation abondante et la respiration devient haletante. L'animal reste teujours couché et gémit. A 12 heures, t. 40°8 ; à 15 heures, t. 40°6 ; à 17 heures, l'animal est trouvé mort.

II. — 10 juillet 1935. Brebis, 3 ans 1/2, poids 48 kg, malade depuis 4 jours. Inappétence, ictère, excréments mous mélangés de mucosités et de sang noir coagulé. Urine brun foncé.

A 14 heures, t. 41°2. Traitement : 1 cm³ 1/2 de la solution d'acaprine à 5 o/o. A 16 heures, t. 41°4, l'animalreste couché, respiration dyspnéique et émet des gémissements forts. A 17 heures, la brebis est trouvée morte.

Après les bons résultats que nous avons obtenus chez les animaux dont la maladie ne dépassait pas 3 jours, nous avons appliqué le traitement par l'acaprine dans plusieurs troupeaux atteints de babésiellose ovine.

Premier troupeau : Plus de 30 cas de mort avant notre intervention. Nous avons traité avec 1 cm³ 1/2 de la solution à 5 o/o d'acaprine 7 moutons, dont un présentait un abattement extrême et un œdème des paupières.

Les animaux présentaient des températures de 41°2 à 41°8, avec diarrhée, inappétence, etc. Tous sont guéris après 48 heures et présentent des températures de 39° à 39°6, sauf le cas traité *in extremis*, qui est mort 20 heures après le traitement.

Deuxième troupeau : Au moment de notre intervention du 25 juin 1935 il y avait 68 moutons malades. 6 moutons ont reçu 0 g. 1 de trypaflavine dans la veine et 62 moutons ont reçu

0 g. 075 ou 1 cm³ 1/2 de la solution d'acaprine à 5 o/o dans les muscles.

Au 27 juin 1935 nous constatons : 1 animal mort parmi les 6 traités par la trypaflavine et 2 parmi les 62 traités par l'acaprine. Il faut mentionner qu'au 28 juin est mort encort un mouton de ce dernier groupe.

Le pourcentage serait 16,66 o/o pour la trypaflavine et 4,84 o/o pour l'acaprine.

Troisième troupeau : 9 morts avant notre intervention du 10 juillet 1935 ; nous traitons 13 moutons par l'acaprine dont 11 guérissent et 2 succombent.

Quatrième troupeau : 18 cas de mort avant notre intervention. Nous trouvons 19 moutons malades dont 17 avec fièvre. Tous ont reçu 1 cm³ de la solution d'acaprine dans les muscles. Un animal qui était presque agonique au moment de l'injection est mort 6 heures après l'injection, un autre 36 heures après l'injection. Les 17 moutons restant sont guéris après 48 heures, donc le pourcentage de la guérison serait ici de 90 o/o.

Un autre jour, dans le même troupeau furent trouvés encore 9 moutons malades qui furent traités de la même manière : 7 moutons se sont remis complètement, 2 sont morts.

De nos observations faites sur ce grand nombre de moutons atteints de babésiellose et traités par l'acaprine, il résulte que ce médicament injecté dans les muscles ou sous la peau, apporte constamment la guérison 24-36 heures après l'injection si le traitement est appliqué dès le début ou tout au moins 1-3 jours après l'apparition des symptômes. Dans ces conditions le rétablissement est prompt et 48 heures après l'application du traitement les brebis laitières donnent la même quantité de lait qu'avant la maladie.

Les sujets malades depuis plus de trois jours, présentant de l'hémoglobinurie intense, avec altération forte de l'état général et surtout avec de la diarrhée hémorragique, ne peuvent pas supporter toujours le traitement par l'acaprine et succombent après quelques heures, la mort étant due à la faiblesse du cœur, aux contractions de l'intestin et aux toxines des parasites mises en liberté en grande quantité dans un corps exténué.

Les animaux de cette catégorie qui guérissent, se remettent seulement au bout de 3-5 jours et ont une convalescence plus longue, restant anémiés.

Nous devons ajouter qu'un mouton ayant reçu une injection d'acaprine 13 jours après une autre injection de la même substance, est mort après quelques heures, nous donnant l'impression que les animaux traités une fois par l'acaprine deviennent plus sensibles à

ce médicament lors d'une injection ultérieure si celle-ci a lieu 10-15 jours plus tard.

Pour la piroplasmose du mouton l'acaprine, employée à temps, est un médicament parfait, car elle présente l'avantage immense d'être administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée, puisque chez le mouton l'injection intraveineuse est liée à de très grandes difficultés quand on a à traiter un grand nombre d'animaux, comme c'est souvent le cas.

En outre, la dose thérapeutique étant très petite, le prix de revient de la quantité nécessaire pour le traitement d'un mouton est extrêmement réduit, ce qui a une grande importance pratique, permettant largement l'emploi du médicament sur des troupeaux entiers.

La dose thérapeutique d'acaprine pour le mouton est de 1-2 cm^3 de la solution à 5 o/o ou 0,05-0,1 g. de substance pure pour un mouton de 40-50 kg.

*
* *

Conclusions générales : 1. Des recherches exposées plus haut il résulte que l'acaprine est un médicament spécifique de toutes les piroplasmoses rencontrées chez les animaux domestiques en Roumanie.

2. L'acaprine est bien tolérée par la voie parentérale, mais les voies intramusculaire et sous-cutanée se sont montrées les plus convenables à l'administration. C'est seulement par ces voies que le médicament sera utilisé dans la pratique, fait qui constitue un énorme avantage.

Les manifestations secondaires observées après l'administration de la dose thérapeutique consistent dans de l'inquiétude, des tremblements musculaires, salivation abondante, émission d'urine et d'excréments liquides.

Elles commencent 10-15 minutes après l'injection et disparaissent en 1 à 4 heures sans mettre en danger la vie des animaux.

3. L'acaprine administrée par voies intramusculaire ou sous-cutanée est plus active que le trypanobleu et même la trypaflavine. La dose thérapeutique peut être répétée à 24-48 heures d'intervalle sans aucun inconvénient, mais il paraît qu'une première dose thérapeutique rend l'organisme plus sensible, même à une dose moindre, si celle-ci est injectée après un intervalle de temps plus long (de 12-30 jours et plus).

4. L'acaprine présente, encore l'avantage très important de ne pas colorer les tissus où elle est injectée, ni les mains de l'opérateur.

5. L'action spécifique curative de l'acaprine se montre aussi après son administration par la voie buccale, fait qui simplifiera beaucoup dans l'avenir la lutte contre les piroplasmoses.

6. L'emploi de l'acaprine est très pratique puisqu'elle est très active avec de très petites doses, qui peuvent être injectées avec une seule seringue de 10 cm³. En outre, son administration se faisant par voies intramusculaire ou sous-cutanée, les éleveurs peuvent au besoin traiter eux-mêmes et de meilleure heure leurs animaux malades.

La voie buccale se prête encore mieux au traitement fait par les éleveurs et donne de grands espoirs dans la pratique de prévention des piroplasmoses dans l'avenir exécutée par les éleveurs mêmes.

7. Le traitement de la piroplasmose par l'acaprine revient à un prix extrêmement modéré, ce qui a une grande importance en médecine vétérinaire.

Avec la découverte de l'Acaprine l'arsenal chimiothérapeutique des piroplasmoses s'est donc enrichi d'une nouvelle substance d'une très grande valeur. En effet, par son polytropisme très prononcé pour toutes les formes de piroplasmoses, par la facilité de son emploi qui rend superflue la voie intraveineuse si difficile en pratique, par la parfaite tolérance de la dose thérapeutique et par son prix très modique, l'acaprine est appelée à remplacer dans l'avenir toutes les substances antipiroplasmatiques existantes, car aucune d'elles ne présente ses avantages.

Laboratoire de bactériologie vétérinaire
à Chisinau-Roumanie.

Valeur de la réaction au peptonate de fer pour le diagnostic de la leishmaniose interne,

Par P. Giraud, Ciaudo et R. Bernard.

Auricchio et Cheffi ont décrit récemment une nouvelle réaction sérologique dérivée de la malaria floculation de Henry, pour le diagnostic de la leishmaniose interne (*La Pédiatria*, 1934).

Ces auteurs ayant constaté après d'autres que la réaction de Henry donnait le plus souvent un résultat positif dans le kala-azar, en modifièrent la technique en employant une dilution de peptonate de fer (Merck) dans de l'eau distillée. Ils obtinrent ainsi des réponses positives dans la leishmaniose et négatives dans un cer-

tain nombre d'affections infantiles, en particulier dans le paludisme.

Nous avons repris la technique de ces auteurs en élargissant encore les conditions de l'expérience. Nous avons étudié plusieurs peptonate de fer du commerce qui sont assez différents les uns des autres par leur préparation et leur teneur en fer. C'est ainsi que nous avons éprouvé :

Le peptonate de fer MERCK en poudre contenant 3,5 o/o de fer, le chloropeptonate de fer MERCK en lamelles contenant 25 o/o de fer, la solution de peptonate de fer OBERLIN (5 o/o de peptonate), le chloropeptonate de fer ROBIN (2,5 o/o de peptonate).

Tous ces peptonates contiennent du fer non ionisé, ils ne donnent pas la réaction du sulfocyanure.

Après essais multiples sur des sérums normaux et sur des sérums humains et canins donnant de façon très intense les autres réactions sérologiques du kala-azar (formol et uréastibamine réaction) la dilution au 1/130e de peptonate de fer ROBIN a été reconnue la plus favorable pour la réaction.

On peut cependant faire varier le taux de 1/320e à 1/640e, mais des dilutions plus fortes ou plus faibles donnent des résultats moins nets.

La technique est exactement celle décrite par AURICCHIO et CHIEFFI.

1 cm^3 de la dilution de peptonate est additionnée de 0 cm^3 2 du sérum à étudier.

On peut la laisser ensuite à la température du laboratoire, mais il est mieux de la porter à l'étuve à 37° et d'observer les résultats de 10 en 10 minutes jusqu'à la 40e minute et de noter chaque fois l'état physique du mélange.

On peut observer alors :

l'absence de trouble = o,

un trouble léger ou plus intense = + ou ++ ou +++ ou ++++,

un précipité qui se forme au fond du tube = pr.

Une réaction nulle s'écrit : o — o — o — o — o.

Une réaction faible de valeur diagnostique douteuse s'écrit : o — + — ++ — ++ — +++.

Une réaction forte et nettement positive s'écrit : ++++ ++++ pr. pr. pr.

Pour éprouver la spécificité de la réaction nous l'avons d'abord essayée sur des sérums de sujets certainement non leishmaniés.

200 sérums ont été ainsi éprouvés.

105 ont donné une absence totale de floculation.

76 ont donné de très faibles floculations (+ ou ++) et pas de précipités.

Parmi les malades dont le sérum n'a pas floculé il faut noter plusieurs syphilitiques avec Bordet-Wassermann positif, un paludéen chronique et deux splénomégalies de nature indéterminée.

18 ont donné des floculations faibles (++ ou + +) ou un précipité au bout de la 30e ou 40e minute. Parmi les malades dont les sérums ont donné ces résultats douteux, il faut signaler 5 syphilitiques avec Bordet-Wassermann positif, 2 malades atteints de trypanosomiase, 1 lépreux, 1 sujet atteint de kyste hydatique.

Quelques-uns de ces sérums donnaient aussi une réponse douteuse avec le formol et l'uréastibamine-réaction.

Un seul donna un résultat très fortement positif qui se chiffre ainsi : ++++ — pr. — pr. — pr. — pr.

Il s'agissait d'un malade atteint d'endocardite maligne avec très grosse rate, dont nous avons rapporté l'histoire à la Société médicale des Hôpitaux de Paris (17 mai 1935). Le sérum de ce malade donnait aussi de façon très intense la formol-réaction et l'uréastibamine-réaction et le rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ était inversé.

On peut donc dire que la réaction est assez spécifique et que sur 200 sérums prélevés sur des malades atteints d'affections les plus variées, un seul donnait une réponse franchement positive. La réaction n'est donc pas tout à fait spécifique mais l'est certainement autant que les autres réactions proposées jusqu'à ce jour. A noter aussi que le sérum d'un paludéen chronique ne donna aucune floculation et Auricchio rapporte aussi 11 cas de paludisme dans lesquels la réaction était complètement négative. Cette technique quoique dérivée de la malaria floculation de Henry peut donc servir à différencier le paludisme de la leishmaniose.

La sensibilité de cette réaction nous a semblé au moins égale à celle des autres épreuves pratiquées dans le même but, en particulier de la formol et de l'uréastibamine-réaction.

Le sérum de 5 chiens atteints de leishmaniose naturelle vérifiée parasitologiquement et donnant les autres réactions sérologiques a donné avec la réaction au peptonate de fer une réponse très fortement positive.

Nous avons éprouvé aussi le sérum de 7 malades atteints de kala-azar vérifié parasitologiquement et de 3 autres atteints très vraisemblablement de kala-azar, mais sans que la recherche du parasite ait pu être faite.

Observation I. — L... Jeanne, 2 ans 1/2. Kala-azar très grave, leishmania en abondance dans la moelle osseuse (tibia).

Le 16 juillet 1934 (avant traitement).

Formol-réaction en 4 minutes.

Uréastibamine-réaction positive au 1/100e.
Peptonate : + + + + — pr. — pr. — pr. — pr.
Le 2 février 1935 (après guérison clinique).
Formol-réaction négative.
Uréastibamine-réaction positive au 1/100e.
Peptonate : + — + + — + + — pr. — pr.

OBSERVATION II. — F... Jeanne, 10 ans. Kala-azar de moyenne gravité.
Leishmania peu nombreuse dans la moelle osseuse (tibia).
Le 23 février 1935 (avant traitement).
Formol-réaction positive en 5 minutes.
Uréastibamine réaction : positive au 1/1.000e.
Peptonate : + + + + — pr. — pr. — pr. — pr.
Le 13 avril 1935 (après deux séries de 12 injections d'uréastibamine et très grosse amélioration clinique).
Formol-réaction : positive en 20 minutes.
Uréastibamine : positive au 1/1.000e.
Peptonate : + + + + — + + + + — pr. — pr. — pr. — pr.
Le 18 mai 1935 (après une troisième série d'uréastibamine et guérison clinique).
Formol-réaction : positive en une heure.
Uréastibamine : positive au 1/1.000e.
Peptonate : o — + — + — pr. — pr.
Le 29 octobre 1935 (après guérison complète depuis plusieurs mois).
Formol-réaction : négative.
Uréastibamine : positive au 1/1.000e.
Peptonate : + — + — + + — + + — + +.

OBSERVATION III. — V. . Georges, 3 ans 1/2. Kala azar très grave.
Leishmania très abondante dans la moelle osseuse (tibia).
Le 20 avril 1935 (avant traitement).
Formol-réaction : positive en 8 minutes.
Uréastibamine : positive au 1/1.000e.
Peptonate : + + + + — + + + + — pr. — pr. — pr.
Le 29 juin 1935 (après deux séries de 12 piqûres d'uréastibamine et améloration clinique).
Formol-réaction : positive en 10 minutes.
Uréastibamine : positive au 1/1.000e.
Peptonate : + + + + — pr. — pr. — pr. — pr
Le 29 octobre 1935 (après une autre série de néostibosan et persistance de l'amélioration).
Formol réaction : positive en 30 minutes.
Uréastibamine : positive au 1/1.000e.
Peptonate : + + + + — pr. — pr. — pr. — pr.

OBSERVATION IV. — J... Christiane, 7 ans. Kala-azar assez bénin.
Leishmania en petit nombre sur les frottis de pulpe splénique.
Le 25 juillet 1935 (avant traitement).
Formol-réaction : positive en 2 heures.
Uréastibamine : positive au 1/100e.
Peptonate : + + + + — + + + + — pr. — pr. — pr.
Le 14 octobre (après deux séries d'injections de néostibosan et amélioration clinique).

Formol-réaction négative.
Uréastibamine : positive au 1/100e.
Peptonate : + + + + — pr. — pr. — pr. — pr.

Observation V. — G... Mireille, 29 mois. Kala-azar très grave.
Présence de nombreux leishmanias sur les frottis de pulpe splénique.
Le 4 août 1935 (avant traitement).
Formol-réaction : positive en 10 minutes.
Uréastibamine : positive au 1/100e.
Peptonate : + + + + — + + + + — pr. — pr. — pr.

Observation VI. — C... Agnès, 26 mois. Kala-azar grave. Leishmania en assez grand nombre sur les frottis de pulpe splénique.
Le 3 août 1935 (avant traitement).
Formol-réaction : positive en 5 minutes.
Uréastibamine : positive au 1/1.000e.
Peptonate : + + + + — + + + + — pr. — pr. — pr.
Le 14 octobre 1935 (après deux séries de traitement par le néostibosan et nette amélioration clidique).
Formol-réaction : positive en 30 minutes.
Uréastibamine : positiue au 1/1.000e.
Peptonate : + — + + — + + + — + + + — + + +.

Observation VII. — (Due à l'obligeance du Dr J. Piéri). P..., 60 ans. Kala-azar de l'adulte, en traitement depuis juillet 1934 par divers sels d'antimoine. Amélioré, mais encore porteur d'une très grosse rate.
Ponction de rate en juillet 1934, présence de leishmanias sur les frottis.
Le 29 octobre 1935.
Formol-réaction : positive en 30 minutes.
Uréastibamine : positive au 1/1.000e.
Peptonate : + + + + — pr. — pr. — pr. — pr.

Observation VIII. — M..., enfant atteint de Kala-azar probable (pas de recherche des parasites) déjà amélioré par le traitement.
Formol-réaction : positive en 15 minutes.
Uréastibamine : positive au 1/1.000e.
Peptonate : + + + + — + + + + pr. — pr. — pr. — pr.

Observation IX. — S..., 20 ans. Kala-azar probable (pas de recherche des parasites) guérie par le traitement stibié.
Le 8 février 1935.
Formol-réaction : positive en 30 minutes.
Uréastibamine : positive au 1/1.000e.
Peptonate : + + + + — pr. — pr. — pr. — pr.
Le 13 mars.
Formol-réaction : positive en 15 minutes.
Uréastibamine : positive au 1/1.000e.
Peptonate : + + + + — pr. — pr. — pr. — pr.
Le 16 octobre (guérison).
Formol-réaction : négative.
Peptonate : + — + + — + + + — + + + — pr.

Observation X. — H.... Kala-azar probable de l'adulte, très amélioré par le traitement (pas de recherche des parasites).

Le 11 février 1935.
Formol-réaction : positive (?).
Uréastibamine : positive (?).
Peptonate : + + + + — pr. — pr. — pr. — pr.
Le 5 mai 1935 (après une série d'uréastibamine).
Formol-réaction : positive (?).
Peptonate : + + + + — + + + + — pr. — pr. — pr.

On voit d'après ces observations que lorsque les réactions au formol et à l'uréastibamine sont fortement positives la réaction au peptonate l'est aussi à un taux qui peut être considéré comme presque spécifique.

Lorsque au cours du traitement l'état du malade s'améliore, on voit la réaction au formol et au peptonate subir une atténuation parallèle, mais la réaction au formol devient franchement négative alors que le peptonate donne encore une réponse subpositive. D'autre part les résultats donnés par le peptonate sont plus nuancés que ceux fournis par la réaction à l'uréastibamine.

Nous ne faisons pas mention de la réaction au sulfarsénol qui dans tous ces cas nous a donné des résultats à peu près négatifs.

La réaction au peptonate donne donc dans l'ensemble des résultats très fidèles et parallèles à ceux des autres réactions sérologiques ; elle serait peut-être plus nuancée pour suivre l'évolution sérologique au cours du traitement.

La précocité d'apparition de cette réaction est à peu près identique à celle des autres réactions sérologiques.

En particulier dans deux cas de leishmaniose canine expérimentale elle a été positive à un taux spécifique à peu près à la même date que le formol et l'uréastibamine-réaction.

Dans un cas de kala-azar au début avec présence de très rares leishmanias dans les frottis de moelle osseuse (tibia), nous avons eu les résultats sérologiques suivants :

Formol-réaction : négative.
Uréastibamine : positive au 1/100e.
Peptonate : + — + + — + + + — + + + — + + +.

En résumé :

La réaction au peptonate de fer pratiquée suivant la technique indiquée plus haut avec une dilution au 1/320e de peptonate de fer ROBIN nous a paru avoir une valeur sensiblement égale aux deux autres réactions sérologiques usuelles : formol et uréastibamine-réaction.

La réaction au formol serait un peu plus spécifique quand la

réponse est nette, mais est moins sensible en particulier dans les cas de début ou lorsque le malade est en voie de guérison.

On obtient alors des réactions au formol franchement négatives alors que l'uréastibamine et le peptonate donnent des résultats subpositifs.

L'ensemble de ces trois réactions permet un diagnostic de probabilité mais non de certitude. Cette certitude ne peut être donnée à l'heure actuelle que par la constatation de parasites de morphologie indiscutable dans les frottis organiques (rate ou moelle osseuse) ou dans le sang.

Suite à l'étude clinique et à celle du traitement de l'infection expérimentale du chat, du lapin et du cobaye, par *Tr. Annamense*.

Par L. Launoy.

I. — Sur le traitement de l'infection du chat par le Moranyl.

Dans des recherches antérieures (1), nous avons montré que le traitement par le Moranyl de *l'infection de rechute* à *Tr. Annamense*, de chats antérieurement rendus réfractaires, pendant quelques mois, par le traitement préventif, au moyen de ce même Moranyl, avec des doses de *huit à onze milligrammes* de cette substance, injectée sous la peau, blanchit les animaux parfois pendant plus de trois mois, mais n'empêche pas une rechute ultérieure. Celle-ci, bien que l'évolution soit prolongée, est toujours fatale à l'animal. Chez des chats, traités par ce même Moranyl, mais cette fois pour une *infection primitive*, les doses employées variant entre *onze* milligrammes et *trente* milligrammes par kilogramme, ne sont qu'exceptionnellement curatives d'emblée. Chez les animaux dont la maladie a rechuté après ce traitement, comme nous l'avons vu avec le chat XV, on peut par des traitements successifs, passer d'une rechute à un état apparemment sain et vice versa, mais il convient dans ces cas, après chaque rechute, d'augmenter la dose de Moranyl. *Le traitement malgré l'augmentation de la dose, peut cependant rester inefficace*. Spécifions que dans tous les cas traités par nous, il s'agit d'infections nettement caractérisées, évoluant

(1) *Bull. Soc. path. exot.*, vol. XXVII, 1934, p. 323.

depuis 4 à 7 semaines sans traitement, c'est-à-dire comportant l'ensemble des symptômes que nous avons ultérieurement décrits. Nous donnons ci-dessous le détail de l'expérience du chat XXI (1).

Chat XXI. — Infecté le 7 mars 1934. Symptômes habituels de la maladie et traitement le 31 mars avec 30 milligrammes de Moranyl par kilogramme. L'injection est faite sous la peau. Malgré l'éclaircissement des yeux, l'animal conserve un peu d'inappétence, de la tristesse, de la chute des poils autour des yeux, à la base des oreilles, cela jusqu'au 27 avril. L'animal pesait le jour de l'infection 4 kilogrammes, le 7 juillet, bien qu'en état apparemment sain, il ne pèse plus que 3 kilogrammes. Vers le 25 juillet, c'est-à-dire quatre mois après le traitement, on remarque de la faiblesse du train postérieur, toutefois on note l'absence de trypanosomes dans le sang. Le 27 août, il pèse 3 kg. 150. On lui pratique sous Sonéryl (6 centigrammes par kilogramme, injectés par voie péritonéale), une ponction cardiaque de 20 cc. Ce sang est injecté au chat XXVIII qui, le 3 septembre, présente dans son liquide sanguin un très grand nombre de trypanosomes; la maladie de cet animal évolue très rapidement, puisqu'il meurt le 20 septembre 1934. D'autre part, le 27 août, le chat XXI reçoit une nouvelle dose de 3 centigrammes de Moranyl sous la peau. Pendant les jours qui suivent, l'animal conserve un peu de raideur de son train postérieur, toutefois, il peut sauter dans sa cage et paraît guéri. Or, le 26 décembre 1934, donc près de quatre mois après l'injection, on note à nouveau de la paraplégie. On injecte ce jour à l'animal. 5 centigrammes de Moranyl par kilogramme et cette fois par la voie intrapéritonéale. Le 28 janvier 1935, on ne note plus qu'un peu de faiblesse du train postérieur. Cette faiblesse est permanente. Le 24 juin 1935, donc six mois après la troisième injection de Moranyl, l'animal est à nouveau paraplégique, puis apparaissent de profondes escarres de la patte postérieure gauche. Les yeux restent indemnes tout d'abord, plus tard l'œil droit se trouble légèrement. L'animal devient méchant. Il meurt le 18 juillet. On ne trouve pas de trypans dans les humeurs de l'œil mais, par contre, le liquide céphalo-rachidien contient de 5 à 8 trypanosomes par champ (oculaire 1, objectif 7) et le sang est infectant à forte dose (4 et 5 cm^3 pour un cobaye. Les humeurs de l'œil ne sont pas infectantes pour deux souris.

D'après cette dernière expérience et celles qui l'ont précédée (*l. c.*), nous croyons pouvoir dire que le Moranyl est un agent *préventif* de l'infection à *Tr. Annamense* du chat (2). Ce même produit agit aussi comme *curatif*, mais exceptionnellement avec une seule injection de 2 centigrammes par kilogramme (chat XIV, encore vivant depuis le 11 septembre 1933 où il fut infecté). La guérison peut être obtenue avec deux injections de 3 centigrammes (chat XV, encore vivant depuis le 31 octobre 1933). Toutefois, même avec trois injections (3 + 3 + 5 centigrammes par kilogramme), chaque traitement coïncidant avec une rechute, la gué-

(1) Voir le début de l'histoire de ce chat, *l. c.*, p. 327.
(2) Voir nos recherches *in Soc. Path. Exot.*, vol. XXVI, 1933, p. 501.

rison chez le chat XXI n'a pas été obtenue. Il semble que malgré la disparition momentanée des symptômes nerveux, la stérilisation du liquide céphalo-rachidien devient impossible par ce traitement, lorsqu'un certain taux d'invasion est acquis.

II. — Essai de traitement de l'infection à *Tr. Annamense* du lapin par la tryparsamide.

L'étude clinique de l'infection à *Tr. Annamense* du lapin ainsi que celle du cobaye par ce même virus, a été faite ailleurs par nous (1), nous n'y reviendrons pas. Toutefois, pour rendre plus compréhensibles les lignes qui suivent, nous résumons brièvement les caractéristiques de l'infection à *Tr. Annamense* chez le chat, le lapin et le cobaye, telles que nos recherches nous ont permis de les définir.

Chat. — Symptômes précoces : adénites inguinales, blépharospasme, lésions oculaires aboutissant à la kératite. *Symptômes tardifs :* parésie ou paraplégie, kératite perforante. A l'autopsie, trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien, dans la vitrée.

Lapin. — Symptômes précoces : œdème du fourreau (trypans dans la sérosité préputiale) et vaginalite (trypans dans la vaginale), orchite, adénites inguinales. *Symptômes tardifs :* ulcères du testicule, ulcération des lèvres et du nez, conjonctivite grave, purulente. A l'autopsie, rares trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien ; vitrée parfois infectante.

Cobaye. — Symptômes : adénites inguinales.

Ces caractères étant rappelés, voici le détail de nos expériences sur le traitement de l'infection à *Tr. Annamense*, chez le lapin, par la tryparsamide.

Expérience du 2 mai 1935. — Quatre animaux mâles servent à ces expériences. Deux ont été infectés par le péritoine, un par la veine, un sous la peau.

Lapin 1. — On le traite le seizième jour (18 mai 1935) de l'infection, par l'injection intraveineuse de 0 gr. 10 de tryparsamide par kilogramme. L'injection médicamenteuse est suivie de baisse de température, de la disparition des trypans du sang ainsi que du liquide de la vaginale, de la régression de l'œdème du fourreau et de celle des orchites et de reprise du poids.

Dix jours après le traitement, on note : récidive de l'orchite, chute des poils, œdèmes des paupières et du museau, parasites dans le sang. Une seconde injection de 0 gr. 25 par kilogramme stérilise le sang, la sérosité vaginale, et tout rentre dans l'ordre. Le 11 septembre 1935, l'animal pèse 3 kg. 230, il est encore vivant ce jour (24 octobre 1935), il semble qu'on puisse le considérer comme guéri.

(1) Voir *Bulletin de l'Association des diplômés de Bactériologie de la Faculté de Pharmacie de Nancy*, 1935.

Lapin 2. — Cet animal est traité le seizième jour de son infection par une dose de tryparsamide égale à 0 gr. 15 par kilogramme, injectée par voie veineuse. L'injection abaisse la température, fait disparaître les parasites du sang, ainsi que ceux contenus dans la sérosité de la vaginale, mais six jours après le traitement, la vaginalite reparaît, la sérosité renferme des parasites alors que le sang n'en montre pas. Une nouvelle injection de 0 gr. 17 par kilogramme effectuée le 25 mai, soit 25 jours après le début de l'infection et 12 jours après le premier traitement, provoque les mêmes phénomènes favorables que celui-ci, mais n'empêche pas une rechute qui survient 21 jours après le traitement. On laisse la maladie évoluer et l'animal meurt de son infection, dans un état de cachexie avancée.

Lapins 3 et 4. — Ces deux animaux reçoivent 0 gr. 25 par kilogramme de tryparsamide, au vingt et unième jour de leur infection. On note : disparition des trypanosomes du sang, de la sérosité vaginale, amélioration des lésions externes mais, neuf jours après le traitement, la rechute est survenue. L'un des animaux succombe 39 jours après le traitement et l'autre 50 jours après celui-ci. Au moment de leur mort, ces animaux étaient particulièrement lamentables. Les ulcérations du nez et des lèvres entre autres, étaient si importantes que pour l'un des deux en particulier, une partie des lèvres supérieures était abrasée, laissant les incisives à nu.

Expérience du 15 octobre 1935. — Sept lapins (4 mâles, 3 femelles) sont infectés par voie veineuse avec 500.000 trypanosomes. Les animaux présentent des parasites dans leur sang le 18 octobre. Sur les sept lapins, deux : un mâle et une femelle sont gardés comme témoins, les cinq autres serviront à l'expérience thérapeutique. Ces derniers sont traités par voie veineuse à différents moments de leur maladie, soit avec 40, soit avec 50 centigrammes de tryparsamide par kilogramme. Tous les animaux présentaient neuf jours après leur infection, des phénomènes banaux tels que : rougeur des paupières accompagnée de blépharospasme, œdème du prépuce chez les mâles, congestion de la vulve chez les femelles.

Trois animaux ont reçu 40 centigrammes de tryparsamide par kilogramme respectivement aux neuvième, treizième et quinzième jours de leur infection. Deux autres ont reçu 50 centigrammes respectivement les treizième et quinzième jours de leur infection. Chez tous ces animaux, le traitement fut suivi de l'abaissement de la température et de son retour à la normale, puis dans les 48 à 72 heures qui suivent, on observa la disparition des phénomènes locaux. Ces bons résultats ne sont que temporaires. C'est ainsi qu'un animal qui a reçu 40 centigrammes *neuf* jours après l'infection, présente de la température (40°6), de l'œdème des oreilles et des trypanosomes dans la sérosité de l'œdème onze jours après son traitement. Un second ayant reçu même dose, mais cette fois *quinze* jours après l'apparition des trypans dans le sang, rechute sept jours seulement après le traitement. Le troisième, traité par la même dose que les deux autres, présente de l'hyperthermie, du gonflement de la paupière inférieure gauche, mais nous n'avons pas vu de parasites dans son sang. Les deux animaux traités avec 50 centigrammes par kilogramme présentent de l'hyperthermie quelques jours après et la rechute sanguine a lieu pour l'un (traité après *treize* jours d'infection) le neuvième jour après son traitement, et pour l'autre (traité le *quinzième* jour après son traitement) celle-ci est observée le septième jour.

On voit donc par ces expériences, combien l'infection expérimentale à *Tr. Annamense* du lapin, quand l'intervention thérapeutique a lieu dans les conditions déterminées par nous, c'est-à-dire pour une maladie nettement caractérisée, est résistante à cet arsenic pentavalent.

Conclusions

Avec les doses employées, c'est-à-dire 0 gr. 15 à 0 gr. 50 par kilogramme, la guérison de l'infection à *Tr. Annamense* du lapin par la tryparsamide, n'est pas assurée.

III. — Traitement de l'infection à *Tr. Annamense* du cobaye par la tryparsamide (arsenic pentavalent), par le *m*.amino.*p*.oxyphényl-arsino-thiomalate de sodium (663 R. P.) (arsenic trivalent).

a) Toxicité de la tryparsamide injectée par voie péritonéale au cobaye

Cette toxicité est résumée dans le tableau ci-dessous :

Date	Poids de l'animal	Dose pour 100 g. en cg. (voie péritonéale)	Nombre de cobayes injectés	Nombre de cobayes survivants 60 jours	Nombre de cobayes morts en
1935					
11/2	320 g.	8	2	2	
	330 »	»			
	325 »	9	2	1	1 (9 jours)
	300 »	10	2	2	
	400 »	»			
	330 »	12	2	1 (60 j.)	1 (18 jours)
	360 »	»			
26/6	430 »	13	2	2	
	620 »	»			
	470 »	14	2	2	
14/6-	430 »	15	4	3	1 (7 jours)
14/9	480 »	»			
	440 »	»			
	460 »	»			
	450 »	16	2	1	1 (10 jours)
	490 »	»			
	370 »	17	2	0	1 (10 jours)
	450 »	»			1 (7 jours)
	530-540 g.	18	1	0	1 (7 jours)

Ce tableau montre combien est variable la résistance des animaux. D'après ces résultats, pour un cobaye de 1 kilogramme, la dose supportée peut atteindre 1 g. 60 par kilogramme. La solution employée était à 10 0/0 dans l'eau distillée.

b) Activité de la tryparsamide chez le cobaye infecté par *Tr. Annamense*.

Le produit est injecté par voie péritonéale.

Nous résumons comme suit nos expériences de thérapeutique, effectuées les 27 février, 21 mars et 16 avril 1935. Chez les animaux porteurs d'une *infection de 4 à 5 jours*, la dose de *5 milligrammes* pour 100 grammes, de tryparsamide injectée dans le péritoine, provoque un blanchiment de 8 jours. Les doses de *10*, *15*, *20*, *25 milligrammes* pour 100 grammes, blanchissent de 9 à 17 jours. Avec *30 milligrammes*, la stérilisation est obtenue deux fois sur trois ; la rechute dans ce cas est observée vers le 13e jour après le traitement. A partir de *40 milligrammes* pour 100 grammes, la stérilisation est habituellement obtenue.

Comme ces chiffres l'indiquent, la stérilisation réclame donc une dose de 40 centigrammes par kilogramme. Cette dose met en œuvre une quantité d'arsenic pentavalent égale à *10 centigrammes*. Nous nous sommes demandé si cette résistance relative, naturelle, persistait pour les dérivés trivalents.

c) Activité d'un composé arsenical trivalent dans l'infection du cobaye a *Tr. Annamense*.

Nous avons donc essayé l'action du *m*.amino-para-oxyphényl-arsino-di-thiomalate de sodium dont voici la formule :

Ce corps a été préparé par M. GAILLIOT. Il renferme 11,64 o/o d'arsenic.

La *dose toxique*, en injection sous-cutanée chez le cobaye, varie entre 8 milligrammes et 10 milligrammes pour 100 grammes.

Expérience du 4 décembre 1934. — Dix animaux sont infectés par *Tr. Annamense* et traités six jours après. Leur sang contenait des parasites depuis 48 et 72 heures. On injecte *5 milligrammes* pour 100 grammes, par voie sous-cutanée ; la disparition des parasites est rapide, ces animaux restent indemnes de parasites, pendant les deux mois d'observation. A ce moment-là une nouvelle infection les fait tous succomber. Donc, le traitement n'avait pas provoqué l'immunité. L'évolution de la maladie de contrôle se fait entre 20 et 38 jours.

Expérience des 2 et 4 décembre 1934. — Dix animaux infectés le 2 et le 4 décembre, sont traités le 12 par voie sous-cutanée. Quatre d'entre eux reçoivent *1 mgr. 1/4* pour 100 grammes ; ils sont blanchis

pendant 15 à 17 jours. Quatre autres reçoivent *2 mgr. 1/2* pour 100 grammes, on note une rechute 21 jours après le traitement, trois autres sont guéris et, réinfectés deux mois après leur traitement, ils reprennent la maladie.

Expérience du 12 juillet 1935. — Trois cobayes infectés comme ci-dessus sont injectés l'un avec *2 mgr. 1/2* pour 100 grammes, le second avec *4 milligrammes* pour le même poids et le troisième avec *5 milligrammes.*

Les deux premiers montrent une rechute les 18e et 22e jours après le traitement ; le troisième est guéri.

En résumé, l'amino-oxy-phényl-arsino-di-thiomalate de sodium, stérilise les cobayes infectés par *Tr. Annanmense* et en puissance de parasites depuis plusieurs jours, à la dose de *5 milligrammes pour 100 grammes* ou si l'on préfère de *5 centigrammes par kilogramme*. En arsenic trivalent, cette dose par kilogramme correspond à 6 milligrammes d'arsenic environ. Nous sommes loin de compte des 10 centigrammes d'arsenic pentavalent, nécessaires avec la tryparsamide. Ces deux exemples montrent combien la forme moléculaire et lavalence du métalloïde, ont d'importance dans la détermination des propriétés trypanocides de l'arsenic, étudiées sur le chat, le lapin et le cobaye, présentant une infection à *Tr. Annamense*, arrivée au stade des graves symptômes que nous avons étudiés (*l. c.*, 1).

J'ajoute que chez la souris où l'infection à *Tr. Annamense* revêt, comme toujours, la forme septicémique rapidement mortelle, le virus se montre aussi moins sensible à la tryparsamide, que *Tr. Brucei* par exemple. Il y a donc, en somme, comme nous le disions ci-dessus, une certaine résistance naturelle de *Tr. Annamense* à l'arsenic pentavalent, tout au moins quand il est présenté sous la forme de tryparsamide.

La réaction méningée atoxylique,

Par A. Barlovatz.

En soignant des malades atteints de la maladie du sommeil, nous avons été amené à étudier le comportement de certains caractères du liquide céphalo-rachidien immédiatemeut après la première piqûre curative, spécialement au point de vue de la teneur en albumines (évaluées par la méthode à l'acide trichloracétique de Sicard et Cantaloube) et de la leucocytose.

Les résultats lointains obtenus par des séries d'injections des produits essayés par nous sont bien connus. Nous n'y reviendrons pas, et ne nous occuperons pas ici des guérisons survenant après leur emploi. Le sujet de la communication présente est la réaction rapide qui suit l'application médicamenteuse chez des trypanosés à liquide céphalo-rachidien altéré, et traités pour la première fois.

Nous avons ainsi mis en évidence des réactions nettes provoquées par l'atoxyl, que les autres corps essayés n'amènent que tout à fait exceptionnellement.

Le plus grand nombre de nos observations portent sur la tryparsamide, ou son sosie le tryponarsxl belge, et sur l'atoxyl de provenance allemande ou sur le trypoxyl POULENC. A titre de comparaison, nous avons également utilisé de la germanine et du moranyl, celui-ci fourni très obligeamment par la maison POULENC, et de l'émétique de potasse.

Les doses ont été de :

2 à 3 g. pour le trypa:samide ;
0,60 à 1 g. pour l'atoxyl ;
0,80 à 1 g. pour 309 le FOURNEAU (moranyl) et 205 le BAYER ;
0,08 à 0,10 g. pour l'émétique.

Parfois, ces doses étaient doublées au bout de deux jours.

Il ne sera pas question ici de la continuation des traitements, qui a presque toujours consisté en de nombreuses administrations de tryponarsyl, raison pour laquelle les résultats éloignés ne nous intéressent pas ici.

Le contrôle des liquides céphalo-rachidiens se faisait par notre ponction capillaire le jour de la piqûre d'épreuve, et au maximum une semaine plus tard. Dans quelques cas, les malades avaient été suivis à ce point de vue avant le début de tout traitement, afin de connaître les variations spontanées de composition de leur liquide céphalo-rachidien. Nous avons étudié ces fluctuations ailleurs, et cette étude nous a permis de dégager nettement ce qui revient au médicament dans la réaction méningée thérapeutique de ce que le simple hasard peu produire.

Chez certains sujets la cure primitive et le contrôle ont duré plusieurs semaines, et chez les malades traités uniquement au tryparsamide jusqu'à deux ou trois mois.

Ces recherches, poursuivies dès 1927, puis reprises plus récemment, nous ont conduit au schéma suivant de l'effet immédiat, des produits injectés, sur le liquide céphalo-rachidien :

	Leucocytose	Teneur en albumine
Tryponarsyl et Tryparsamide (intraveineux)	Baisse brusque	Baisse lente
Atoxyl, Trypoxyl (sous-cutané).	Hause ou plateau	Hausse
Moranyl, Germanine (intraveineux)	Baisse légère	Plateau
Émétique (intraveineux). . .	Baisse légère	Plateau

Le tryparsamide entraîne une baisse prononcée de la leucocytose, en quelques jours le chiffre peut tomber à un tiers et moins. Les semaines suivantes, la progression se poursuit d'ordinaire, quoiqu'à une allure moins foudroyante.

La teneur en albumines est beaucoup plus stable que la leucocytose. Aussi répond-elle moins vite à la sollicitation tryparsamique.

Elle réagit toutefois à l'atoxyl par une augmentation brusque et massive, qui est la principale caractéristique de la réaction méningée atoxylique. Les leucocytes montrent d'abord une augmentation, souvent modérée, mais qui peut aussi s'élever en flèche.

Il est suggestif de rapprocher ces constatations d'une notion clinique déjà ancienne, que « l'atoxyl donne parfois un coup de fouet aux malades avancés ».

Ce qui précède n'est qu'un schéma, répétons-le ; en pratique l'on voit toutes les variations possibles. La réaction méningée peut succéder à la tryparsamide, mais elle est tout à fait exceptionnelle, de l'ordre de grandeur de 1 o o des cas et moins. Elle n'a pas eu lieu chez une vingtaine de malades éprouvés respectivement par le moranyl ou la germanine, d'une part, et chez un autre groupe injecté à l'émétique. Avec l'atoxyl elle est parfois peu nette, elle peut aussi manquer. Mais elle est, avec ce médicament, la règle plutôt que l'exception.

Nous reproduisons ici les chiffres concernant quatre malades soumis à un traitement par l'Atoxyl ou par le Trypoxyl.

Noms		Nombre de jours entre les deux examens	Leucocytose avant	Leucocytose après	Albuminose avant	Albuminose après
Kasambula	(ponct. lombaire)	7	150	165	0,40	0,48
	(ponct. occipit.)	6	130	120	0,30	0,44
Tshisufa.	(ponct. lombaire)	8	210	215	0,44	0,52
	(ponct. occipit.)	10	130	120	0,42	0,57
Mulenda.	(ponct. lombaire)	7	155	820	0,35	0,55
	(ponct. occipit.)	7	42	720	0,39	0,53
Beya . .	(ponct. lombaire)	6	13	20	0,15	0,27

Le cas du malade Mulenda mérite d'attirer l'attention.

Ce trypanosé, d'âge moyen, pesant 48 kg., était à la période des lésions nerveuses sans symptômes cérébro-médullaires apparents. Il n'était pas en progression rapide au point de vue céphalo-rachidien, puisque pendant 18 jours d'observation, avant traitement, son liquide n'a pratiquement pas bougé. Deux piqûres sous-cutanées de trypoxyl suffisent pour modifier entièrement le tableau. A la ponction occipitale, plus significative, puisque pratiquée plus près des centres producteurs, la leucocytose passe de 42 à 720, c'est-à-dire 17 fois le chiffre primitif, et l'albuminose de 0,39 à 0,53.

Les premiers chiffres correspondaient à la période secondaire, dans laquelle se rangeait le malade. Les chiffres obtenus une semaine après atoxylisation sont ceux qu'on voit habituellement à la période tertiaire. Chez la malade BEYA, une albuminose normale, 0,15 o/o, passe à 0,27, taux nettement exagéré.

Nous ne nous étendrons pas ici sur d'autres phénomènes concomitants, ni sur la morphologie des poussées leucocytaires où la chimie des déversements d'albumines dans les méninges. Nous désirons en ce moment uniquement attirer l'attention sur un phénomène, qui mériterait peut-être des recherches ultérieures. Il y aurait intérêt à reprendre l'étude des réactions méningées sur l'animal, à essayer toute la gamme des trypanocides, à déterminer le mécanisme intime du phénomène. Si l'atoxyl provoque des réactions méningées, ce n'est pas parce qu'il ne tue pas les parasites des centres nerveux, car le BAYER 205 et l'émétique qui ne provoquent pas la réaction, ne sont pas plus neurotropes que lui ; la genèse de la réaction est un peu plus compliquée que cela.

CONCLUSION

L'atoxyl provoque souvent, chez des trypanosés à liquide céphalo-rachidien déjà altéré, une poussée de leucocytose et d'albuminose de ce liquide, poussée brusque et parfois importante ; cette réaction méningée manque lorsque l'on emploie l'un des trois autres trypanocides essayés par nous.

Présence du physaloptère tronqué dans le gésier d'un poulet à Cayenne,

Par L. Stévenel et P. Berny.

En ouvrant le gésier d'un poulet qui venait d'être sacrifié, l'un de nous (Stevenel) remarqua que dans l'intérieur de cet organe se trouvaient de nombreux petits vers d'un blanc nacré fixés à la muqueuse (il en compta près d'une trentaine).

Le gésier et ses hôtes furent envoyés au laboratoire pour identification et étude.

Un examen rapide nous montre que les parasites appartiennent à l'ordre des nématodes. De forme cylindrique ; non segmentés, ils sont pourvus d'un tube digestif complet.

Les corps filiformes de la femelle et du mâle, d'un calibre uniforme, sensiblement de la même longueur, mesurent de 2 cm. 5 à 3 cm. ; ils sont entoutés d'une cuticule, à stries transversales, renforcée dans sa portion interne par des cellules musculaires.

La bouche se compose de 2 grosses lèvres latérales munies chacune d'une forte dent.

L'extrémité postérieure du mâle est légèrement recourbée, excavée en forme de cuiller, elle possède 2 spicules.

La vulve de la femelle située sur la face antérieure, siège à peu près au milieu du corps.

Les œufs, de forme ovalaire, prêts à être pondus, n'ont pas subi de segmentation. Entourés d'une coque épaisse, ils présentent deux espaces clairs à leurs extrémités. Leur contenu a un aspect granuleux. Ils sont comparables à des œufs de trichocéphales dépourvus de bouchon albumineux.

Tous ces caractères sont groupés dans le genre physaloptera (1), de plus la femelle du *Physaloptera truncata* (2) possède une vulve antérieure sise au milieu du corps.

Nous en avons conclu que les parasites trouvés étaient des physaloptères tronqués.

Ce nématode, parasite du gésier des poules, a été décrit par Schneider en 1866 et fut rencontré au Brésil par Sello et Offers (3).

(1) R. Mollin. — Una monografia del genre physaloptera (1860) sitzungsberichte der Kaiserlinden Akademica der Wissenschalften, XXXIX, p. 637.
M. Stossich. — Il genre physaloptera. *Bolletin o della Soc. adriat. di naturali in Trieste*, XI (1889).

(2) Raillet. — Traité de zoologie médicale et agricole, p. 476.

(3) Neveu, Lemaire. — Parasitologie des animaux domestique, p. 781.

L'examen anatomo-pathologique de l'organe parasité ne nous apporte que peu de renseignements : les tissus sont normaux, par endroits la muqueuse est détruite. Une légère zone inflammatoire s'est créée autour de ces lésions.

CONCLUSION

C'est la première fois qu'est rencontré, en Guyane française, le physaloptère, tronqué. Sa présence à Cayenne n'a rien d'extraordinaire vu la proximité du Brésil où il abonde.

Travail de l'Institut d'Hygiène et de Prophylaxie de Cayenne.

La stéphanurose porcine en Guyane Française.

Par P. BERNY et M. SAINT-PRIX.

Le stéphanure denté (*Stephanurus dentatus*, Diesing, 1839) Nématode parasite du tissu périrénal du porc, après sa découverte au Brésil en 1834 par NATTERER, fut retrouvé dans la plupart des pays extra-européens :

Aux Etats-Unis par WHITE (1858), par VORILL (1870), par TLOCHTER (1871), par DEAN (1874), par Louise TAYLOR (1899); dans l'Arkansas par DINWIDIE (1892) et vraisemblablement en Alaska par WOSNESENSKY, d'après le travail de K. J. SKRJABIN (1); au Brésil par LUTZ (1805) et par MAGALHAEX (1894); en Argentine par WOLFFHUGEL (1911).

En Australie, à Sydney, par MORISS (1871) et par BANCROFT (en 1893), en Nouvelle-Galles du Sud par Max HENRY (1909), dans le Queensland par JOHNSTON (1911), à Java et Sumatra par HEELMANS (1911), aux Philippines par BOYNTON et NEEWCOMB (1913 à 1914).

Au Dahomey par PACAUD (1911), en Afrique Equatoriale Française, à Brazzaville par ROUBAUD (1912), au Congo Belge par GEDOELST (1916) et par VAN SACEGHEM (1918), à Madagascar par Pol PIÈVRE au cours de la guerre.

En Indochine, à Hué par BERNARD et BAUCHE (1914).

Cependant le sténaphure denté n'avait jamais été signalé en Guyane Française.

(1) K. J. SKRJABIN. Stéphanurose des porcs et son agent. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, t. XIV, n° 1, 12 janvier 1921, pp. 47 à 54.

L'un de nous (Saint-Prix) remarqua, depuis son arrivée, qu'un grand nombre de porcs hébergeaient dans le tissu graisseux périrénal de petits vers grisâtres, longs de 2 à 3 cm., affectant la forme des strongles.

Ces parasites furent examinés par l'un de nous (Berny). Le conduit digestif de ces nématodes avait une disposition particulière : il présentait de nombreuses anses, chevauchant parfois les unes sur les autres. La présence de ce nématode dans le tissu périrénal du porc, la disposition très caractéristique du conduit digestif nous fit immédiatement penser au *Stephanurus dentatus* très fréquent dans les deux Amériques.

Pour fixer notre diagnostic, nous étudiâmes ce parasite plus en détail : à l'extrémité céphalique, l'orifice buccale circulaire est entouré de six dents dont deux plus fortes. La bouche donne accès dans une cavité cupuliforme se prolongeant par un œsophage qui, après un étranglement au début, se renfle en forme d'amande. Les parois en sont épaissies : cette disposition ressemble à une ébauche d'estomac ; ensuite l'intestin aux contours prend naissance.

A l'autre extrémité, chez le mâle, nous avons retrouvé la cloche caudale et ses deux spicules égaux qui, d'abord éloignés à leur implantation, tentent à se rapprocher à leur extrémité. L'expansion aliforme est très visible, ainsi que l'a décrit Skrjabin (1).

L'extrémité caudale de la femelle est quelque peu recourbée, son extrémité pointue est flanquée de deux courts prolongements latéraux. Les œufs sont ovalaires : ils ne paraissent subir aucune segmentation avant leur ponte.

Ce parasitisme est trouvé dans le tissu graisseux périrénal chez 40 et 60 o/o des porcs abattus en Guyane française, et une fois sur dix dans le tissu hépatique.

L'élevage porcin ne souffre aucunement de la présence de ces parasites ; ceux ci n'affectent pas l'état de santé des animaux infestés.

Travail de l'Institut d'Hygiène
et de Prophylaxie de Cayenne.

L'helminthiase chez les enfants de la région provençale,

Par M. Vo Can Can.

Nous donnons ici le résultat de l'examen des selles, pratiqué chez 200 enfants, âgés de 2 à 14 ans, atteints de diverses affections et soignés dans les hôpitaux de Marseille. Vu l'importance de la popu-

lation flottante se trouvant dans la région provençale, notamment dans la banlieue de Marseille, nous avons cru devoir séparer les enfants en deux groupes : d'une part ceux qui sont nés dans le Sud-Est de la France et ne l'ont jamais quitté, d'autre part ceux qui sont nés à l'étranger ou y ont séjourné. Les premiers n'ont pu s'infester que sur place, tandis que nous n'avons aucune indication en ce qui concerne l'origine du parasitisme chez les seconds.

Pour chaque malade, nous avons pratiqué : l'examen macroscopique de la selle, l'examen microscopique à l'état frais (deux préparations sous lamelle de 50/22), l'examen après enrichissement par centrifugation (méthode de TELEMANN-LANGERON avec ses diverses modifications). En cas de résultat négatif, nous avons recommencé la recherche au bout de 8 jours, en employant la même technique.

Nos résultats sont résumés dans les tableaux suivants :

I. — ENFANTS N'AYANT JAMAIS QUITTÉ LE SUD-EST DE LA FRANCE

Nombre d'enfants examinés	150
Nombre d'enfants parasités	116
Nombre d'enfants indemnes	34

Soit 77,33 o/o

Helminthes :

	Nombre	Pourcentage
Trichuris trichiura L. (Trichocéphale)	110	73,33 o/o
Ascaris lumbricoides L. (Ascaride)	15	10 »
Enterobius vermicularis L. (Oxyure)	3	3,33 »
Hymenolepis nana (Sieb.) (Ténia nain)	2	1,33 »
Ancylostoma duodenale Dub. (Ankylostome)	1	0,66 »
Œuf indéterminé (probablement nématode parasite de végétaux, ingérés avec des aliments)	1	

II. — ENFANTS NÉS A L'ÉTRANGER OU Y AYANT SÉJOURNÉ

Nombre d'enfants examinés	50
Nombre d'enfants parasités	40
Nombre d'enfants indemnes	10

Soit 80 o/o

Helminthes :

	Nombre	Pourcentage
Trichuris trichiura L. (Trichocéphale)	34	68 o/o
Ascaris lumbricoides D. (Ascaride)	15	30 »
Enterobius vermicularis L. (Oxyure)	6	12 »
Hymenolepis nana (Sieb.) (Ténia nain)	3	6 »
Ancylostoma duodenale Dub. (Ankylostome)	1	2 »
Nous avons donc examiné au total	200 enfants	
dont	156 parasités	
et	44 indemnes	

La proportion des parasites peut être représentée ainsi, en la calculant sur les 200 malades examinés :

	Total	Pourc.
Trichuris trichiura L. (Trichocéphale)	144	72 o/o
Ascaris lumbricoides (L. Ascaride)	30	15 »
Enterobius vermicularis L. (Oxyure). . . .	9	4,5 »
Hymenolepis nana (Sieb.) (Ténia nain). . . .	5	2,5 »
Ancylostoma duodenale Dub. (Ankylostome) .	1	1 »

Faisons remarquer que la proportion d'*E. vermicularis* (oxyures) est probablement trop faible ; des examens suivis pendant longtemps pour chaque enfant nous auraient sans doute permis de découvrir des cas échappés à deux recherches.

Le pourcentage d'infestation augmente avec l'âge. L'automne apporte une recrudescence de parasitisme par *T. trichiura* et *A. lumbricoides*. On trouve fréquemment associés les divers helminthes énumérés dans nos statistiques.

Comme on le voit dans notre tableau I, nous avons décelé, contractés dans la région provençale, les trois helminthes les plus communs : *T. trichiura*, *A. lumbricoides* et *E. vermicularis* ; et deux autres, beaucoup plus rares : *Hymenolepis nana* et *Ancylostoma duodenale*. Voici quelques renseignements sur les porteurs de ces derniers.

Notre premier cas autochtone d'*H. nana* concerne un enfant né à Marseille (quartier Saint-Pierre), ayant séjourné pendant une quinzaine de jours à Toulon, à l'âge de 2 ans. Au moment où nous l'examinons, il est âgé de 7 ans, hospitalisé pour fièvre typhoïde. Nombreux œufs d'*H. nana* dans les selles.

Le deuxième cas autochtone d'*H. nana* concerne un enfant habitant le quai du port, n'ayant jamais quitté Marseille. Il est âgé de 3 ans, hospitalisé pour diarrhée. Les selles contiennent des œufs d'*H. nana* et de *T. trichiura*.

On a déjà signalé plusieurs fois l'*H. nana* en France, mais l'origine du parasitisme ne semble pas spécifiée. Nous pouvons affirmer que les deux cas précédents ont vraiment été contractés dans la région provençale (1).

(1) On sait que ce parasite se rapproche beaucoup d'*H. fraterna* des rongeurs. Pour certains auteurs il serait identique à lui. Nous avons tenté d'infester des rats avec des œufs d'*H. nana* de nos malades. Nous avons opéré sur de jeunes animaux : 7 suivant le régime alimentaire normal, 3 suivant le régime alimentaire normal, absorbant en outre de la bile avec les œufs d'*H. nana* ; 4 au régime du pain et de l'eau ; 4 privés de vitamine A (technique du professeur Chevallier). De ces 18 rats aucun ne s'est infesté.

446 rats provenant de la ville et du port (*R. norvegicus*, *R. rattus*, *R. Alexandrinus*) nous ont donné le pourcentage suivant : *H. fraterna* 18,40 o/o, *H. diminuta* 27,8 o/o.

Notre cas autochtone d'*A. duodenale* se rapporte à une jeune fille de 14 ans, née à Thoard (environs de Digne, Basses-Alpes). Elle a toujours vécu dans sa famille qui exploite une ferme à deux kilomètres de Thoard. Elle est venue depuis deux mois se placer comme domestique à Marseille et y a contracté la fièvre typhoïde, ce qui a motivé son entrée à l'hôpital, où nous avons examiné ses selles. D'après les renseignements fournis aimablement par M. le docteur PIÉTRI, Inspecteur départemental d'Hygiène à Digne, il n'y avait aucun sujet étranger dans l'entourage de l'enfant.

Enfin nous avons examiné 100 pieds de laitue comestible, vendus sur les marchés de Marseille, dans le but de chercher les œufs d'helminthes ayant pu être déposés à la surface des feuilles. Nous avons adopté les méthodes de STIVEL (1) et de CORT, OTTO et SPINDLER (2). Nous avons trouvé, sur ces 100 végétaux :

Œufs de *Trichuris trichiura*	3 fois
Œufs de *Ascaris lumbricoides*	4 fois
Œuf indéterminé (90 μ sur 55 μ)	1 fois
Larves rhabditoïdes (200 μ sur 25 μ).	3 fois

La constatation d'œufs de *T. trichiura* et *A. lumbricoides* sur les feuilles de laitue prouve leur contamination. D'ailleurs une enquête discrète, faite par nous-même chez les maraîchers de la banlieue de Marseille, a pleinement confirmé les constatations du laboratoire.

Dans un travail actuellement sous presse (3), nous relaterons nos recherches avec plus de détails, en y joignant les références bibliographiques nécessaires.

Laboratoire de Parasitologie, Institut de Médecine coloniale de Marseille.

Sur le comportement trophique d'*Anopheles hyrcanus* var. *sinensis* dans la région de Shanghaï,

Par C. TOUMANOFF et S. M. K. HU.

Dans une publication antérieure (4) nous avons indiqué que *A. hyrcanus* var. *sinensis* Wied. capturé dans les étables de Shanghaï (district de Kao-Chiao) est le plus souvent gorgé de sang ani-

(1) *Thèse de doctorat ès sciences.* Lausanne, 1920.
(2) *In* SPINDLER. *Americ. Journ. Hyg.*, X, 1929, pp. 157-164.
(3) *Thèse de Médecine.* Marseille, 1935.
(4) *Ce Bull.*, t. XVII, séance du 10 octobre 1934, n° 8.

mal. Nous avons donc constaté que les insectes trouvés en contact avec les animaux se nourrissent réellement de sang animal et nous avons supposé que c'est à la zoophilie qu'on doit attribuer le faible degré de paludisme observé dans cette région.

Il faut noter cependant que quoique la maladie se manifeste dans le district de Kao-Chiao à un faible degré, elle y persiste d'une manière paradoxale et ne peut s'y transmettre que par une seule et unique espèce de cette région : *A. hyrcanus* var. *sinensis*.

L'un de nous (S. Hu) (1) a démontré récemment que lorsqu'on effectue des captures systématiques de *sinensis* dans des pièges spécialement aménagés, contenant un hôte humain, c'est à l'époque de la plus grande abondance de l'espèce dans les pièges que correspond l'incidence palustre maxima. Il a pu se rendre compte également que la densité générale des Anophèles dans les étables est bien plus forte que dans les habitations.

La concordance entre l'incidence palustre maxima et la forte densité relative de l'espèce dans les pièges appâtés à l'homme ayant été établie, il était intéressant de savoir si les insectes trouvés près de l'homme, dans les habitations humaines et dans les pièges, étaient réellement gorgés de sang humain ou bien si une partie de ces insectes n'était venue dans les abris mentionnés que pour y rechercher un refuge.

Il était d'autant plus important d'élucider cette question que, comme l'avait constaté l'un de nous en Indochine, certaines espèces anophéliennes extrême-orientales peuvent être rencontrées dans les habitations sans cependant pour cela être constamment gorgées de sang humain (Toumanoff).

En adoptant la terminologie de Roubaud, on peut dire à ce sujet que certaines espèces de l'Indochine sont *exophiles* (piquant en plein air), d'autres *entophiles* (piquant dans les abris clos), d'autres enfin *amphophiles* (ne possédant pas d'habitudes d'attaque bien fixées). *A. hyrcanus* var. *sinensis* apparaît en Indochine méridionale comme montrant une tendance accusée vers l'entophilie bien qu'il puisse fréquemment, dans les habitations, être porteur de sang animal, ce qui indique qu'il ne s'y est pas nourri sur place (Toumanoff).

Il s'agissait d'établir pour *A. hyrcanus* var. *sinensis* de Shanghaï s'il s'agit bien d'un type nettement *entophile* ou bien s'il ne manifeste pas un mode d'attaque fixe.

La réponse à cette question, qui ne pouvait être donnée d'une manière précise que par l'étude des réactions des précipitines, devait apporter également les éléments permettant de comprendre

(1) *Chinese Medical Journal*, mai 1935, vol. XLIX, n° 5.

la possibilité, à vrai dire réduite, de la transmission du paludisme dans la région de Shanghaï.

Nous croyons intéressant de présenter ici les résultats des 1.604 réactions que nous avons effectuées sur les Anophèles qui ont été capturés : 1° dans les habitations humaines, 2° dans les pièges renfermant une proie humaine, 3° les étables à bœufs, 4° les porcheries, 5° les étables mixtes contenant à la fois des bœufs et des porcs, et enfin 6° dans les locaux non habités pouvant servir de refuges aux insectes (cabinets d'aisance).

Le tableau ci-dessous montre les résultats des réactions de précipitines qui ont été positifs dans 100 o/o des cas.

	Nombre d'examens total	Nombre d'examens positifs	Réactions positives au sérum de					
			Homme	Bovidé	Porc	Chien	Cheval	Mixte
Habitations humaines.	172	172	165	1	1	0	0	5 (homme et bœuf)
Piège à l'homme . .	193	193	193	0	0	0	0	0
Etable à bœufs . . .	721	721	0	715	0	0	0	6 (homme et bœuf)
Etable mixte (bœufs + porcs)	443	443	10	210	223	0	0	0
Locaux non habités .	75	75	1	59	2	0	0	13 (homme et bœuf)
	1.604	1.604	369	985	226	0	0	24

Comme on le voit par ce tableau, sur un ensemble de 721 *hyrcanus* capturés à diverses époques de l'année dans les étables à bœufs, 99 o/o contenaient du sang de bovins.

Sur 443 autres insectes récoltés dans les étables mixtes contenant des porcs et des bœufs, 47,4 o/o étaient gorgés de sang de bovins, 50 o/o de sang de porcins, et le reste de sang humain. Dans ce cas aussi, 97 o/o d'insectes capturés dans les abris à animaux contenaient du sang animal.

En ce qui concerne les insectes pris dans les habitations humaines, comme on le voit par ce tableau, 165 sur 172 ont été trouvés gorgés sur l'homme, soit 95 o/o. Enfin 193 insectes capturés dans le piège humain contenaient également du sang humain.

Les résultats obtenus montrent bien que *A. hyrcanus* var. *sinensis* de la région de Kao-Chio manifeste une entophilie très nette. Il attaque ses hôtes à l'intérieur des abris et stationne après la piqûre au voisinage immédiat de l'hôte qu'il vient d'exploiter. Son

comportement peut être comparé à celui de *A. maculipennis* d'Europe qui se nourrit très habituellement dans les abris clos (Roubaud) et se fixe au voisinage de son hôte.

La persistance du paludisme dans cette région pourrait trouver son explication dans l'entophilie accentuée de l'*hyrcanus* chinois. Malgré la différenciation zoophile très nette de ce moustique, les individus ayant accessoirement pénétré dans les habitations humaines à l'époque d'abondance maxima de l'espèce s'y nourrissent sur place et maintiennent ainsi avec les humains, quoique dans une mesure restreinte, des rapports dangereux.

La persistance du paludisme faible pourrait trouver son explication dans la surabondance des *hyrcanus* à certaines époques de l'année, surabondance qui permet à une fraction certainement minime de la faune d'entrer en contact avec l'homme et de maintenir ce contact, grâce à l'entophilie tout à fait accentuée de l'espèce dans la région.

La zoophilie qui exerce dans cette localité un effet protecteur très important n'aboutit pas à la déviation complète de la faune car les étables, dans cette région, sont disposées d'une manière fortuite par rapport aux habitations dont l'accès n'est pas ainsi rendu impossible à la totalité des Anophèles provenant des gîtes environnants. Ces gîtes sont extrêmement nombreux et dispersés, c'est ce qui empêche aussi, dans une certaine mesure, l'effet dérivatif du bétail.

On obtiendrait des résultats plus complets encore par une institution et un aménagement plus parfaits des étables et une plus grande abondance d'animaux.

Institut Pasteur de Saïgon et Lister Institute for Medical Research, Shanghaï.

L'indice maxillaire et l'orientation trophique chez les Anophélines d'Extrême-Orient,

Par E. Roubaud et C. Toumanoff.

Nous avons montré antérieurement (1) que l'étude de l'indice maxillaire apporte pour les principales espèces anophéliennes de l'Indochine des éléments de présomption fort importants en faveur

(1) E. Roubaud, G. Toumanoff et H. Gaschen. *Ce Bull.*, 1933, t. XXVI, n° 2, pp. 283-293. Voir également H. Morin. *Ibid.*, p. 294 et E. Roubaud et M. Treillard. *Ibid.*, t. XXVII, n° 6, 1934, p. 552.

du rôle que ces espèces sont appelées à jouer dans la nosologie palustre locale.

Les espèces à dentition maxillaire élevée comme *A. hyrcanus* et *A. vagus* sont essentiellement zoophiles et ne jouent qu'un rôle tout à fait effacé dans la transmission palustre, par rapport aux espèces paucidentées comme *A. minimus*, *A. jeyporiensis* et, dans une certaine mesure, *A. aconitus*.

Les recherches poursuivies systématiquement par l'un de nous, en utilisant le test des précipitines conjointement avec l'étude de l'armement dentaire, ont cependant permis de constater que certaines espèces comme *A. maculatus*, *A. maculipalpis*, *A. philippinensis*, *A. kochi* font exception à la formule précédente. Ces espèces, qui sont toutes des espèces paucidentées (1), s'avèrent cependant comme électivement zoophiles. Presque constamment ces espèces, dont l'indice maxillaire est situé au voisinage de 12,5, sont trouvées gorgées de sang animal. Elles n'attaquent l'homme que d'une façon tout à fait secondaire et ne jouent pas un rôle apparent dans la transmission du paludisme en Cochinchine et au Tonkin.

Il était intéressant de rechercher les raisons de cette exception à la règle formulée en Europe pour l'*Anopheles maculipennis* et en Extrême-Orient pour les espèces précédentes, règle suivant laquelle les tendances zoophiles des races ou espèces anophéliennes sont appuyées par une différenciation morphologique spéciale de leur armement maxillaire.

Pour quelles raisons certaines espèces anophéliennes de l'Extrême-Orient, quoique douées d'une orientation zoophile manifeste, n'ont-elles pas différencié davantage leur armement d'attaque? Si l'on se reporte à la thèse formulée par l'un de nous au sujet de l'évolution zoophile de l'*A. maculipennis*, on doit comprendre que la différenciation de l'armement maxillaire et, par suite, l'élévation relative de l'indice maxillaire sont liées à une sélection des individus les mieux armés pour l'exploitation des animaux. Or, cette sélection ne s'opère pas au hasard. Elle a son siège dans le lieu même où s'effectuent les attaques principales, c'est-à-dire les étables et abris animaux. Le bétail stabulé seul entre pratiquement en jeu dans l'alimentation des races zoophiles de l'*A. maculipennis*. C'est en raison de la difficulté relative qu'éprouvent les diverses populations de ce moustique à se nourrir sur les seuls animaux, toujours assez peu nombreux, qui se trouvent placés sous des conditions d'abri favorables à leur exploitation, que nous voyons la puissance

(1) C. TOUMANOFF. *Trans. ninth Congress, F. E. A. T. M.*, Nanking, 1934, 2, pp. 37-51.

maxillaire des populations zoophiles évoluer dans un sens qui facilite cette exploitation. Ce fait est la conséquence de la propriété d'*Entophilie* qui caractérise l'*A. maculipennis* ; cette espèce restreint au maximum ses facultés d'attaque aux abris ; elle attaque peu en plein air.

Pour les espèces anophéliennes multidentées de l'Extrême-Orient : *A. hyrcanus*, *A. vagus* (1), les mêmes caractéristiques biologiques d'*entophilie*, quoique moins nettement prononcées, se traduisent de la même manière par l'élévation de l'armement dentaire en fonction des préférences zoophiles. L'attaque des animaux s'opère, pour ces espèces également, de préférence sous abris, et, pour l'attaque utile des animaux ainsi offerts à leur exploitation, une concurrence intense est mise en jeu. Ce sont les conditions d'attaque en grande partie restreintes à des animaux peu nombreux, placés au voisinage immédiat des habitations et sous abris qui sont pour ces espèces, comme pour les races zoophiles diverses de l'*A. maculipennis*, les facteurs déterminants fondamentaux de l'évolution dentaire.

Ces facteurs de l'évolution dentaire ne jouent plus lorsqu'il s'agit d'espèces ou de races anophéliennes exophiles, c'est-à-dire exploitant surtout les animaux à l'air libre. Pour ces espèces qui se comportent typiquement comme espèces sauvages (*A. bifurcatus* en Europe), l'alimentation principale est assurée librement par un grand nombre d'animaux sauvages ou domestiques vivant au dehors et la concurrence n'intervient plus au même degré pour favoriser les individus mieux armés.

Effectivement les recherches montrent qu'en Indochine les espèces paucidentées zoophiles précitées sont essentiellement des espèces sauvages, exophiles, attaquant les animaux en condition de liberté, dans les parcs ou sous des abris très imparfaits.

On peut donc dire que l'élévation de l'indice maxillaire, si elle est toujours en accord avec la zoophilie, ne traduit pas, pour les espè-

(1) *A. vagus* présente à cet égard un comportement *amphophile* très curieux. Dans les conditions observées en Indochine il n'attaque qu'exceptionnellement l'homme dans les habitations et restreint nettement ses préférences trophiques aux animaux placés au voisinage de celles-ci, soit dans des étables bien conditionnées, soit dans des abris tout à fait imparfaits, ou même à l'air libre ; mais dans ce cas ses facultés d'entophilie se traduisent par un retour ultérieur sous abris domestiques.

Le fait cependant que cet anophèle se nourrit fréquemment dans les étables closes oblige à conclure que cette espèce, comme *A. hyrcanus*, n'est pas soustraite à l'action de la concurrence dans les abris à animaux clos et bien conditionnés, d'où la différentiation parfois très forte de son indice maxillaire, surtout dans les endroits où le bétail est stabulé (delta de la Cochinchine). Cette espèce doit accuser d'ailleurs, comme d'autres *Pseudomyzomyia* (*A. ludlowi*), un comportement variable selon les conditions locales et comprend peut-être des races diverses.

ces diverses d'Anophèles, purement et exclusivement les aptitudes zoophiles. Il y a des espèces zoophiles qui demeurent paucidentées. Mais l'élévation de l'indice maxillaire traduit à la fois la zoophilie et l'entophilie, ou le caractère essentiellement domestique des faunes d'anophèles, leur tendance à limiter étroitement leurs attaques aux hôtes placés en stabulation sous abris, ou dans leur voisinage immédiat.

L'étude de l'indice maxillaire, appuyée par l'étude du contenu alimentaire, fournit ainsi de nouvelles précisions à l'étude du comportement biologique essentiel à considérer du point de vue antipaludique, c'est-à-dire l'ensemble des habitudes trophiques.

L'exception apparente fournie par les espèces paucidentées, zoophiles mais exophiles, ne fait que confirmer singulièrement la thèse formulée au sujet de la différenciation zoophile de l'*A. maculipennis* et des espèces à comportement entophile analogue, comme facteur antipaludique essentiel.

Les faits observés en Extrême-Orient montrent d'autre part que parmi la faune si diverse des espèces anophéliennes locales, l'orientation zoophile se montre déjà très nettement fixée pour un grand nombre d'espèces, entophiles ou non. Pour d'autres, au contraire, comme *A. minimus*, ce sont les préférences anthropophiles qui se trouvent nettement accusées. Cette espèce est en même temps que foncièrement anthropophile, étroitement entophile, mais les hôtes exploités de préférence par ce moustique étant des hôtes humains, plus nombreux et plus facilement accessibles que les hôtes animaux, nous ne voyons pas que chez cette espèce la puissance dentaire ait évolué comme elle l'a fait pour les espèces zoophiles également douées d'entophilie. *A. minimus* est demeuré paucidenté comme les autres espèces exploitant habituellement l'homme dans l'intérieur des habitations.

CONCLUSIONS

L'étude de l'indice maxillaire, conjointement à celle des préférences alimentaires, montre que certaines espèces anophéliennes de l'Indochine quoique paucidentées sont nettement zoophiles. Cette exception apparente tient au fait que ces espèces n'exploitent guère les hôtes animaux dans l'intérieur des abris ou des étables, mais au dehors. Ce sont, comme l'*A. bifurcatus* en Europe, des espèces sauvages exophiles. Il faut donc préciser que l'élévation de l'indice maxillaire traduit la zoophilie mais uniquement dans les conditions d'une *entophilie* spécialisée, c'est-à-dire en rapport avec les tendances proprement domestiques des races ou espèces anophéliennes.

Mémoires

Bleu de méthylène et bleu de méthylène-éosine dans le traitement de la lèpre.

Étude de la toxicité expérimentale et résultats cliniques obtenus,

Par P. Dorolle, Ngo-Quang-Ly, Huynh-Van-Huy et Tran-Van-Tam.

L'essai systématique du traitement de la lèpre par le bleu de méthylène injectable a été entrepris dans le service des lépreux à l'Hôpital de Choquan (Cholon), en mai 1934, à la demande du Service local de la Santé, alors dirigé par M. Lalung-Bonnaire (1). Il se poursuit depuis en même temps que l'essai d'une association bleu-éosine.

Nous croyons avoir actuellement un recul suffisant pour donner une opinion d'ensemble sur les résultats obtenus (14 mois).

Nous avons traité 55 lépreux, sur lesquels nous éliminons 17 malades qui nous ont quittés pour des raisons contingentes (évasion, internement, isolement à domicile) avant d'avoir reçu un traitement suffisant, et 8 malades, entrés récemment dans le service qui n'ont reçu qu'un trop petit nombre d'injections. Nous ne retenons que les observations des malades qui ont reçu au minimum une série complète de 18 à 20 injections. C'est sur ces trente observations que nous appuyons le présent travail.

Produits employés et leur toxicité.

1° Bleu de méthylène

Nous avons employé d'abord la solution de bleu de méthylène à 1 o/o dans l'eau distillée, préconisée par M. L.-R. Montel (2).

Ensuite, après des expériences sur la toxicité comparée des diverses solutions, nous nous sommes adressés à la solution neu-

(1) P. Dorolle, Ngô-Quang-Ly et Tran-Van-Tam Premiers résultats dans le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. Méthode de M. L.-R. Montel. *Bull. Soc. méd. chir. Indoch.*, juin-juillet 1934.

(2) Cf. notamment : M. L.-R. Montel. Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène en injections intraveineuses. *Bull. Soc. méd. chir. Indoch.*, 1934, p. 623.

tralisée isotonisée à 1 o/o dont la formule, établie par J.-C. PEIRIER (1), est la suivante :

Mélanger
- Solution A
  - Bleu de méthylène . . . 1 g.
  - Eau distillée . . . . . 25 cm³
  - Soude N/10 . . . . . 2 cm³
  - Eau distillée q. s. p. . . 50 cm³
- Solution B
  - Saccharose . . . . . 9,4 g.
  - Eau distillée q. s. q. . . 50 cm³

Cette solution, préparée avec du bleu de méthylène pur RAL est deux fois filtrée sur papier et tyndallisée trois jours de suite à 70°-80°. Nous insistons, avec M. L.-R. MONTEL sur la nécessité de n'employer que le produit pur RAL (un essai fait par M. GUILLERM à l'Institut Pasteur de Saïgon nous a montré qu'un bleu de méthylène dit officinal, provenant d'une maison connue, laissait *8 o/o d'insoluble* dans l'alcool méthylique bouillant 98°-99°). Nous signalons également l'importance d'une filtration soigneuse et de la stérilisation à une température *ne dépassant* jamais 80° (2).

La toxicité expérimentale du bleu de méthylène est, d'après EMERSON et ANDERSON (3), de 40 mg. par kilogramme. Deux d'entre nous (4) ont vérifié expérimentalement que la *dose léthale moyenne* (tuant la moitié des animaux en expérience) est pour le lapin, par voie intraveineuse :

Bleu de méthylène RAL en *solution ordinaire* à 1 o/o :

40 mg. par kilogramme.

Bleu de méthylène RAL en *solution neutralisée et isotonisée* à 1 o/o (formule PEIRIER) :

60 mg. par kilogramme.

De plus un essai d'intoxication chronique chez le lapin par injection intraveineuse quotidienne pendant 10 jours de 1/10e de la dose léthale nous a montré que tous les animaux survivaient avec

(1) J.-C. PEIRIER. Matières colorantes injectables. *Bull. Soc. méd. chir. Indoch.*, août-septembre 1934, p. 704.

(2) Nous mettons en garde contre la tendance, naturelle, de chercher à faire des solutions plus concentrées, plus maniables. On a parlé de solutions de bleu à 3,5 et 10 o/o. Or le bleu de méthylène théoriquement, est soluble à 1 p. 20 (Codex). La solution à 1/10e est donc irréalisable. En pratique il est impossible d'obtenir une solution complète à plus de 2 o/o et la concentration à 1 o/o préconisée par MONTEL, est la seule vraiment stable.

(3) G. A. EMERSON et H.-H. ANDERSON. Toxicity of certain proposed antileprosy dyes : fluorescein, eosin, erythrosin and others. *International journal of leprosy*, 1934, p. 257.

(4) P. DOROLLE et HUYNH-VAN-HUY. Toxicité expérimentale de quelques colorants injectables. *Bull. Soc. méd. chir. Indoch.*, février-mars 1935.

un amaigrissement notable (15 o/o du poids initial), mais que les animaux injectés présentaient des oscillations thermiques beaucoup plus faibles avec la solution isotonique et neutre qu'avec la solution ordinaire.

II. — Bleu de méthylène-éosine

Deux d'entre nous (1), se basant sur les travaux de M. L.-R. Montel pour le bleu de méthylène, et les indications intéressantes données par Gordon Ryrie (2) sur l'éosine, ont essayé l'action d'un mélange de ces deux colorants, dans la proportion de 0,5 et bleu et 1,5 d'éosine o/o, soit au total 2 o o de colorant. Ce produit, dont la technique de préparation gagnerait certainement à être perfectionnée, est en réalité un éosinate de bleu en solution dans un excès d'éosine. Nous l'avons appliqué à l'homme après une étude expérimentale de sa toxicité, rapportée dans le travail cité plus haut 3 .

Nous avons expérimenté d'abord une *solution aqueuse* simple, dont la toxicité pour le lapin, par voie intraveineuse, est inférieure à celle que laisserait prévoir la quantité de bleu contenue dans le mélange :

Dose léthale moyenne : 450 mg. de colorant par kilogramme.

Nous avons ensuite expérimenté une *solution isotonisée, neutralisée (pH 7,35)*, dont la formule a été étudiée pour nous par J. C. Peirier :

Mélanger

A	Eosine	1,50
	Bleu de méthylène RAL	0,50
	Eau distillée	40 cm³
	HCl N/10	1 cm³
	Eau distillée q. s. p.	50 cm³
B	Saccharose	10 g.
	Eau distillée q. s. p.	50 cm³

solution deux fois filtrée soigneusement, et tyndallisée trois jours pendant une heure à 70°-80° (il est bon d'intercaler une filtration sur matériel aseptique entre le premier et le second chauffage).

La *dose léthale moyenne* pour le lapin, voie intraveineuse, est, avec cette solution isotonique neutre, de *1.000 mg. de colorant par kilogramme.* L'association de l'éosine au bleu, en solution neutre,

(1) P. Dorolle et Ngo Quang-Ly. Essai d'emploi dans le traitement de la lèpre d'un colorant composé, bleu de méthylène éosine. *Bull. Soc. méd. chir. Indochine,* janvier 1935.

(2) Gordon Ryrie. Preliminary report of the action of certain dyes in Leprosy. *Transactions of the Royal soc. of trop. med. and hyg.*, 1933, n° 1.

(3) P. Dorolle et Huynh-van-Huy. *Loc. cit.*

reporte donc la dose toxique pour le lapin à 1.000/4 = 250 mg. de bleu de méthylène par kilogramme, au lieu de 60 mg.

La dernière dose toujours tolérée étant pour le lapin de 950 mg.-kg., et la dose maxima préconisée pour l'homme étant de 30 cm³ de solution à 2 o/o, soit 600 mg., le coefficient de sécurité pour un sujet de 50 kg. *atteint donc 80, alors qu'avec le bleu pur, il ne dépasse pas 7.*

Ces considérations expérimentales nous ayant encouragés à tenter chez les lépreux l'emploi de notre solution, nous avons vérifié cliniquement que son action est en tout point comparable à celle du bleu pur, à telle enseigne que nous ne distinguons pas, dans nos statistiques, les cas traités par le bleu et ceux traités par l'éosine-bleu. L'avantage marqué que présente l'éosine-bleu est, outre sa faible toxicité, le fait que ce produit colore peu, ou ne colore pas les lésions. Quand la coloration se produit elle est d'une nuance parfois rosée, parfois bleu-violet, toujours beaucoup plus discrète qu'avec le bleu. Nous croyons qu'il y a là, au point de vue social, un avantage qui n'est pas négligeable.

Doses employées. Tolérance.

Nous employons pour l'une et l'autre des solutions, les doses indiquées par M. L.-R. MONTEL dès le début de ses travaux :

Deux injections intraveineuses par semaine ;

Début par 5 cm³, puis 10, 15, etc., jusqu'à 30 cm³, dose que nous ne dépassons pas.

D'ailleurs, notre solution d'éosine-bleu est deux fois plus riche en colorant composé que ne l'est en bleu la solution à 1 o/o de MONTEL.

Nous avons pratiqué au total 1.288 injections de bleu et d'éosine-bleu à nos lépreux (688 et 600). *Nous n'avons jamais eu d'accidents.*

Les petits phénomènes d'intolérance, frissons, état nauséeux, céphalées, ont à peu près complètement disparu depuis que nous employons les formules neutralisées et isotonisées de PEIRIER, avantage qui est loin d'être négligeable dans un traitement de très longue durée.

Un de nos malades, qui ne supportait pas le bleu pur, et ne pouvait dépasser la dose de 10 cm³, a supporté sans difficulté les doses de 30 cm³ de bleu-éosine.

Nous faisons en général une série de 20 injections bi-hebdomadaires, soit 525 cm³ dans les conditions normales. Après un mois de repos nous faisons une nouvelle série puis une troisième après

un nouveau repos. Au total certains de nos malades ont reçu de 1.300 à 1.700 cm³ de solutions colorantes sans aucun inconvénient.

Résultats cliniques obtenus.

Nous classons ainsi nos observations au point de vue des résultats obtenus :

Echecs complets.			7
Améliorations	très marquées. . .	7	23
	moyennes	7	
	légères.	9	
			30

Ces résultats globaux sont très intéressants, si l'on veut bien tenir compte de ce que nous n'avons affaire qu'à des malades très avancés, porteurs de lésions très apparentes ayant motivé leur hospitalisation d'office.

Nous résumons ici quelques observations typiques d'améliorations :

Observation XII. — Rot, Annamite, 22 ans. Lèpre mixte, tropho-neurotique et cutanée. Nombreuses macules érythémateuses avec bords surélevés et anesthésie au centre, très étendues (régions scapulo-vertébrale, périnéale, bras, avant-bras, cuisse, jambe). Lésions nerveuses : zones étendues d'anesthésie, algies, hypertrophies nerveuses, amyotrophie de la jambe, du pied droit et des mains, griffe cubitale à droite. Cicatrices de brûlures analgésiques. Recherche du bacille de Hansen négative.

Traitement : 1.340 cm³ d'éosine-bleu, en 3 séries, réparties sur 10 mois.

Disparition complète des grands placards maculeux qui ne laissent qu'une légère silhouette achromique. Disparition presque complète de l'amyotrophie des mains. A la main droite, la griffe cubitale est complètement disparue, l'attitude et les mouvements des doigts sont normaux. Sensibilité redevenue normale dans toutes les zones précédemment anesthésiques. Volume des nerfs : cervicaux superficiels toujours palpables — cubitaux passés du volume d'un petit crayon au volume presque normal — poplités externes de la grosseur d'un crayon à celle d'une plume de poulet. Disparition complète des algies. Sommeil normal. État général excellent. Poids passé de 44 à 47 kg.

Résultat remarquable, équivalent à guérison clinique, obtenu presque complètement dès la première série.

Observation XIII. — Thoai, homme annamite, 40 ans. Lèpre mixte ancienne (10 ans). Taches achromiques anesthésiques ; érythème diffus de la face et du tronc ; lépromes infiltrés de la face et des oreilles, faciès léonin : léprome nodulaire à l'avant-bras (grosseur d'une noix), placards tuberculoïdes aux avant-bras ; boudinement des doigts. Hypertrophies

nerveuses ; algies ; amyotrophie et rétraction des mains ; lésions pemphigoïdes. Bacille de HANSEN dans le mucus nasal et les lésions cutanées.

Traitement : 1.075 cm³ d'éosine-bleu en 8 mois.

Poussée furonculoïde au cours de la seconde série.

Diminution marquée de l'infiltration de la face, peau souple, fonte des lépromes nodulaires. Disparition complète du lépreme de l'avant-bras, la face reprend un aspect humain. Modifications d'aspect des lésions tuberculoïdes, la peau est plus lisse, colorée en rouge. Disparition du boudinement des doigts. cicatrisation des lésions pemphigoïdes. Disparition des algies, sommeil normal, retour de la sensibilité au niveau des M. I. Réduction de volume des nerfs cubitaux et surtout poplités externes (passés du volume d'un gros crayon à celui d'un petit crayon). Très bon état général. La recherche du bacille de HANSEN dans le mucus nasal est devenue *négative*. Persistance dans les lésions cutanées.

Résultat excellent, particulièrement sur les lépromes et les lésions nerveuses, compte tenu de l'ancienneté des lésions.

OBSERVATION XV. — LICH, homme annamite, 48 ans. Lèpre mixte ancienne. Macules et placards tuberculoïdes. Nombreux lépromes nodulaires à la face et au cou, dimension d'un pois (on en compte 70) ; infiltration diffuse des oreilles ; boudinement des doigts. Hypertrophies nerveuses, amyotrophies ; algies. Présence de bacille de HANSEN dans les lésions cutanées.

Traitement : 1.055 cm³ d'éosine-bleu en 7 mois.

Poussée évolutive à la douzième injection de la première série, phénomènes généraux, éruption de macules érythémateuses, tuméfaction des nerfs. Régression de la poussée par la continuation du traitement. Fonte complète de 70 lépromes nodulaires de la face et du cou. Il ne reste que deux nodules. La face reprend aspect humain. Pas de modifications des macules et placards tuberculoïdes. Le nerf cubital gauche est revenu au volume antérieur au traitement mais reste douloureux. Pigmentation brune de la main gauche. Disparition des algies aux membres inférieurs. Mais le cubital gauche est resté plus gros et plus douloureux qu'au début du traitement et il est apparu une zone d'anesthésie dans le territoire du médian à la main gauche.

Résultat cependant remarquable par la fonte de 70 lépromes nodulaires qui défiguraient le malade, fonte qui ne s'est accompagnée d'aucune coloration.

OBSERVATION XVII. — HUU, femme chinoise, 27 ans. Lèpre mixte ancienne. A l'entrée, présentait un syndrome polynévritique dont la nature lépreuse n'a pu être établie avec certitude (1), atteignant les quatre membres, et frappant les nerfs crâniens (III[e] paire), à marche aiguë. Malade cachectique, aphone, ne s'alimentant plus. Masque léonin accusé. Macules érythémateuses diffuses ; ulcérations multiples. Hypertrophie des nerfs ; mutilation des mains, pouce droit en voie d'amputation spontanée ; maux perforants plantaires bilatéraux. Présence de bacille de HANSEN.

Traitement : 1.630 cm³ de bleu de méthylène en 11 mois.

(1) P. DOROLLE et NGO-QUANG-LY. Lèpre mixte et polynévrite à marche aiguë. *Bull. Soc. méd. chir. Indoch.*, janvier 1935.

Action très rapide du traitement tenté sans espoir. Disparition des paralysies oculaires à la seconde injection. A la sixième injection les membres inférieurs se soulèvent du plan du lit; la malade marche à la seizième. Les lésions en nappe de la face se sont affaissées, le faciès est beaucoup moins léonin, les oreilles sont moins infiltrées. Il persiste des macules diffuses fortement colorées. Les larges ulcérations du début sont complètement cicatrisées, ainsi que les maux perforants plantaires, L'amputation du pouce droit s'est arrêtée net dès la 16e injection. Il persiste un profond sillon, témoin du processus interrompu. Après la 3e série sont apparues aux mains des lésions pemphigoïdes tendant à l'ulcération, qui ont commencé à se cicatriser au cours de la 4e série. Diminution considérable du volume des nerfs :

cubital droit : avant : plume d'oie — actuellement palpable.

cubital gauche : avant : petit crayon — actuellement plume de poulet.

poplité externe D et G : avant : gros crayon — actuellement petit crayon.

Persistance du bacille de Hansen. Etat général transformé; notre malade, entrée en état cachectique est passée de moins de 30 kg. à 49 kg.

Action remarquable sur l'état général, véritable résurrection. Cicatrisation de lésions multiples; arrêt d'une amputation spontanée.

Observation XVIII. — Thao, homme annamite, 24 ans (traité d'abord par MM. Montel et Quê qui nous ont communiqué l'observation initiale). Lèpre mixte remontant au moins à 2 ans. Macules érythémateuses à bords épaissis, disséminés; lépromes en nappe à la face, avec infiltration épaisse et coloration cuivrée; ulcérations multiples; mal perforant; rhinite. Hypertrophie des nerfs; algies. Recherche du bacille de Hansen négative.

Traitement : 1.630 cm³ de bleu de méthylène, en outre 30 cm³ de rouge neutre à 1 o/o (par M. Montel, abandonné en raison de la réaction congestive provoquée). Efficacement des macules érythémateuses, dont le centre est devenu achromique et la périphérie, affaissée, est légèrement colorée en bleu. Fonte des lépromes en nappe de la face, surtout sensible aux joues et au menton. Diminution de l'infiltration des oreilles. Cicatrisation complète des ulcérations des mains et du mal perforant plantaire (dès la 13e injection du bleu). La rhinite est tarie. Diminution considérable du volume des nerfs :

Cubitaux. { D : avant : crayon — actuellement plume d'oie;
G : avant : petit doigt — actuellement plume d'oie.

Sc. poplités externes. { D : avant : gros crayon — actuellement plume d'oie.
G : avant : petit doigt — actuellement plume d'oie.

Disparition des algies.

Très beau résultat sur les ulcérations, les lépromes, les lésions nerveuses : réduction considérable du volume des nerfs, disparition des algies.

Les cinq observations données ci-dessus se rapportent à des malades exclusivement traités par le bleu ou l'éosine-bleu. Voici maintenant une observation de traitement mixte, qui sort du cadre de cette étude, mais qui donne de précieuses indications.

OBSERVATION XVI. — MAI, homme annamite, 53 ans. Lèpre mixte ancienne. Macules érythémateuses anesthésiques infiltrées à la face, extrêmement apparentes; lépromes en placards cycliques, ulcérée, aux membres; léprides érythémateuses au dos et aux fesses; rhinite; début d'effondrement des os du nez. Névrite du cubital droit avec griffe et amyotrophie ancienne très accusée. Algies. Bacille de HANSEN dans le mucus nasal.

Traitement : en 11 mois : 930 cm³ de bleu, puis 635 cm³ d'éosine-bleu, la coloration donnée par le bleu pur gênant le malade. Entre les séries de colorants, 2 mois de comprimés de Krabao (Institut Pasteur) à raison de 8 par jour.

La 1re série de bleu cicatrise toutes les ulcérations avec cicatrices achromiques, fait disparaître la rhinite (recherche du bacille de HANSEN devenue négative).

Cette coloration a disparu avec l'éosine-bleu. Actuellement disparition complète des lépromes ulcérés (dès la 1re série). Peau souple, taches achromiques. Affaissement des macules infiltrées de la face, colorées légèrement en rose par l'éosine. Pas de modifications des lésions nerveuses. Très bon état général.

Résultat très intéressant sur une forme ancienne. Disparition presque complète des lésions de la face, qui est redevenue humaine. Action sur les ulcérations, sur la rhinite, avec disparition du bacille.

Nous pensons, avec M. MONTEL, que dans un cas comme celui-ci, l'association d'une préparation de chaulmoogra au traitement par les colorants a eu une action très favorable.

Dans les cas que nous venons de relater, il semble que l'action des colorants soit relativement stable, et que l'amélioration ait tendance à se maintenir. Il n'en est pas toujours ainsi. Dans plusieurs cas, il semble que les lésions reprennent leur activité dès que le traitement est interrompu. Ainsi dans l'observation suivante qui est typique à cet égard :

OBSERVATION XIV. — LEN, Annamite, 17 ans. Lèpre mixte remontant à l'enfance. Infantilisme accusé. Taille et poids d'un enfant de 9 ans, aspect vieillot, peau glabre, testicules infantiles.

Infiltration diffuse avec lépromes nodulaires et taches érythémateuses ; placards tuberculoïdes ; faciès léonin très accusé ; rhinite intense ; œdème des pieds ; mal perforant plantaire à droite ; grosses hypertrophies des nerfs. Présence de bacille de HANSEN.

Traitement : 600 cm³ d'éosine bleu en huit mois ; maximum 20 cm³ par injection (26 kg.).

La première série a tari la rhinite en six injections. Amélioration rapide de l'infiltration. Puis après une interruption de près de deux mois motivée par une pneumonie double, poussée aiguë intense : tuméfaction énorme des petites articulations. Les doigts, les orteils deviennent difformes, énormes, à peau rouge et luisante, très douloureux. Gros œdème du dos du pied, la ponction donne une sérosité contenant de nombreux bacilles de HANSEN.

A ce moment on commence la deuxième série. Affaissement rapide des lésions de la face, diminution de volume des doigts, desquamation

de la peau. En même temps ulcération des lépromes des pieds avec élimination de nombreux bacilles, poussée furonculoïde siégeant sur les lésions colorées à la face, et éruption de vésicules miliaires et de phlyctènes aux mains. La sérosité de ces éléments contient de nombreux bacilles de Hansen. En même temps fièvre atteignant 39°.

La continuation du traitement amène, vers la 12e injection, la régression rapide des lépromes et des lésions évolutives de la face, la réduction de la tuméfaction des doigts. Cicatrisation des ulcérations des pieds. Les lésions furonculoïdes ne contiennent plus de bacilles.

A la fin de la deuxième série : disparition de toutes les lésions inflammatoires. En outre, les lépromes infiltrés du visage ont fondu, le faciès est redevenu humain, les doigts ont un volume à peu près normal, la peau est souple. Diminution légère du volume des nerfs.

Persistance du bacille de Hansen dans le mucus nasal et les lésions cutanées.

Après la cessation du traitement, tendance à la rechute, les doigts tendent à se boudiner de nouveau, une ulcération se produit au niveau d'un orteil.

Actuellement commence une troisième série.

Ici, *amélioration considérable*, après une poussée réactionnelle intense, sur laquelle nous reviendrons. *Les doigts ont repris leur volume normal, le faciès léonin s'humanise. Mais tendance très nette à la rechute dès que le traitement est interrompu.*

Les observations que nous venons de résumer sont parmi celles où nous avons eu les résultats les plus frappants. En passant on remarquera, comme nous l'avons dit plus haut, que l'action des deux produits : bleu pur et bleu-éosine, est exactement la même au point de vue du résultat final.

En dehors de ces cas nous avons obtenus des résultats partiels très intéressants dans 16 autres observations que nous ne pouvons donner ici, même en résumé, mais que nous avons exposées ailleurs (1).

Qu'il nous suffise de citer simplement les caractères les plus nets que nous ayons reconnus à l'action des colorants sur l'ensemble de nos observations :

Infiltrations : action favorable dans 18 cas sur 22.

Lépromes en nappe ou nodulaires : action nette dans 18 cas sur 21.

Macules, taches érythémateuses, léprides : action nette dans 9 cas, incomplète dans 5 cas, nulle dans 11 cas.

Ulcérations : action très nette dans 13 cas, incomplète dans 2 cas, sur 21 cas au total.

Algies : action rapide, remarquable, dans tous les cas.

(1) P. Doroile et Ngo Quang-Ly. Résultats obtenus après 14 mois d'expérience du traitement de la lèpre par les colorants (Bleu de méthylène et éosine-bleu). *Bull. Soc. méd. chir. Indoch.*, juillet 1935.

Anesthésie : action plus ou moins marquée dans 7 cas sur 21.

Hypertrophies nerveuses : action inconstante : 5 cas seulement sur 25, mais parfois remarquable.

Action sur le bacille de HANSEN : à peu près nulle dans nos cas :

Sur 16 cas avec bacilles de HANSEN dans le mucus nasal, disparition (?) dans 2 cas.

Sur 17 cas avec présence de bacilles de HANSEN dans les lésions cutanées, persistance dans tous les cas.

Dans l'ensemble le traitement a une action très favorable. Rapidement les douleurs s'atténuent, les ulcérations se cicatrisent : cette rapidité d'action sur les symptômes les plus gênants, jointe à l'heureuse influence sur la plupart des formes infiltrées et sur les lépromes, fait que le traitement est apprécié et réclamé par les malades.

D'ailleurs les faits que nous rapportons ne permettent pas de douter, croyons-nous, de l'action des colorants sur le processus lépreux. Une autre preuve en est donnée, semble-t-il, par les phénomènes réactionnels observés, réactions très vives au niveau des nerfs frappés de névrite, avec régression consécutive (Obs. XV) poussées furonculoïdes avec élimination de bacilles. Ces poussées n'atteignent que les lésions touchées par le colorant; elles guérissent par la continuation du traitement et laissent la lésion très améliorée ou guérie. Nous en avons cités deux cas dans les observations XIII et XIV ci-dessus. Nous en avons observé deux autres.

Notre expérience personnelle nous permet donc de dire que les colorants que nous avons expérimentés *agissent favorablement dans la majorité des cas de lèpre, et parfois avec une rapidité et une intensité remarquables*. Mais nous constatons que dans plusieurs cas les améliorations obtenues ne paraissent pas stables. D'autre part l'action sur le bacille est presque nulle, dans les limites de notre expérience. Il y a donc une indication formelle, ainsi que l'a établi M. L.-R. MONTEL, à associer la chromothérapie au traitement chaulmoogréique et, suivant la suggestion de MARCHOUX (1) à utiliser ainsi le tropisme du colorant en en faisant un support pour un autre médicament.

Il nous semble donc que l'arsenal thérapeutique de la lèpre s'est considérablement enrichi par les travaux de MONTEL. Pour nous, tout cas de lèpre est justiciable d'un traitement intensif par les colorants, qui, dans la très grande majorité des cas, amènera une amélioration plus rapide et soulagera le malade plus complètement que tout autre méthode. Mais à ce traitement d'attaque, il y a indication

(1) MARCHOUX et CHORINE. Action du bleu de méthylène sur les lépromes *in vivo*. *Acad. de Médecine*, 8 janvier 1935.

d'associer un traitement de base par le chaulmoogra, intercalé entre les séries de colorant, ou concomitant.

Pour le choix du colorant nous donnons la préférence à notre solution d'éosine-bleu à 2 o/o, moins toxique, colorant moins les lésions, et qui agit aussi bien que le bleu pur.

Hôpital de Choquan (Cholon).

Paralysie générale et troubles psychiques d'origine syphilitique chez l'Indigène de Cochinchine, (2e Mémoire).

Par P. Dorolle.

Dans un précédent mémoire j'ai indiqué dans quelles conditions j'ai observé et soigneusement étudié 27 cas de paralysie générale, dont 3 avec tabès, sur 298 malades mentaux, passés en 18 mois à l'hôpital de Choquan. La paralysie générale n'est donc pas une forme rare de la syphilis nerveuse chez les indigènes de la Cochinchine. Mais pourquoi cette constatation est-elle faite si tardivement?

Faut-il admettre, suivant la théorie de Sézary, en vogue actuellement, que « c'est l'intervention thérapeutique qui, dans les pays exotiques, comme en Europe, aurait imprimé à la syphilis son évolution et l'aurait rendue de plus en plus neurotrope » ? (1).

En Afrique du Nord où la question a fait l'objet d'études attentives, les avis restent partagées. Dujardin et Dumont (2) affirment que si les cas de syphilis parenchymateuse s'avèrent plus nombreux, la faute en est à une « thérapeutique maladroite, incomplète, réactivante ». Par contre, Lépinay (3), résumant les résultats d'une enquête menée auprès de 25 médecins au Maroc, conclut que « l'application des traitements modernes n'a pas eu de conséquences graves sur l'évolution de la syphilis ».

En Cochinchine, Tung (4) relève que sur 4 tabétiques observés, 3 n'avaient jamais reçu aucun traitement; Motais (5) signale que

(1) Sézary. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, septembre 1934.

(2) Dujardin et Dumont. Hypothèses sur la pathogénie de la syphilis exotique. *Maroc Médical*, 15 janvier 1934, p. 44.

(3) Lépinay. La fréquence actuelle de la neuro-syphilis en pays marocain. *Maroc Médical*, 15 janvier 1934.

(4) Nguyen-van-Tung. Note sur la syphilis nerveuse en Cochinchine. *Bull. Soc. Méd. Chir. Indoch.*, p. 127.

(5) Motais. *Loc. cit.*

parmi les 35 tabétiques dont il a fait le relevé, la plupart n'avaient jamais reçu d'injections.

Sur mes 27 cas de paralysie générale j'ai pu, dans 14 cas, réunir des renseignements précis. Voici les résultats :

9 cas : syphilis restée ignorée, malades n'ayant jamais quitté leur village, jamais vu un médecin ni reçu la moindre piqûre. (nos 1, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 19, 23).

1 cas : chancre vers 20 ans, aucun traitement autre que des applications locales (n° 11).

1 cas : accident initial resté ignoré. Une série de 914 en 1919, à la suite d'une première manifestation nerveuse (paraplégie) (n° 21).

3 cas : traitements nettement insuffisants au moment des accidents primaires ou secondaires. Une série de 606 en 1913 (n° 20), 20 piqûres (?) il y a 20 ans (n° 7), trois injections de 914 il y a 11 ans (n° 25).

Sur les 6 cas de neuro-syphilis autres que la paralysie générale j'ai pu recueillir des renseignements dans 4 cas :

1 cas : syphilis ignorée, aucun traitement (n° 30).

1 cas : chancre il y a 7 ans, traitement par pilules chinoises de cinabre pendant 10 jours (n° 31).

2 cas : traitements insuffisants : piqûres (?) pendant un mois il y a 5 ans (n° 28), deux séries de 914 il y a 4 ans (n° 29).

Donc, sur 14 cas de paralysie générale pour lesquels j'ai des renseignements sérieux, 10 malades n'avaient reçu aucun traitement, 1 n'avait été traité que lors de l'apparition d'un premier accident nerveux, et sur 4 cas de neuro-syphilis autre que la paralysie générale, 2 malades n'avaient jamais été traités (on ne peut admettre que la prise de pilules de cinabre pendant 10 jours ait pu influer sur l'évolution d'un tabès).

Il faut donc reconnaître que dans 13 cas sur 18, l'apparition de la neuro-syphilis n'a pu être provoquée par un traitement mal conduit. Ici, je me rencontre avec les constatations faites par mes confrères à propos du tabès, et rapportées par MOTAIS : *dans la plupart de nos cas, les thérapeutiques modernes n'ont rien à voir avec le déclenchement de la neuro-syphilis.*

Certains auteurs ont voulu voir dans le prétendu dermotropisme du tréponème tropical le résultat d'un état allergique que d'aucuns ont rapporté aux traumatismes cutanés, d'autres à l'héliothérapie intense à laquelle sont soumis malgré eux les indigènes (1).

Dans cette hypothèse, aucun de mes malades, ou à peu près, n'aurait dû évoluer vers la syphilis neurotrope. A part quatre intel-

(1) DECROP. Y-a-t-il une évolution dans la physionomie de la syphilis ? *Maroc Médical*, 15 février 1934, p. 51.

lectuels (deux secrétaires et deux instituteurs) tous sont des travailleurs manuels, exposés aux infections cutanées de tout ordre, et à l'action des rayons solaires, surtout les cultivateurs qui forment la grande majorité, et dont on connaît les conditions de travail, à demi-nus dans la rizière. De fait, la plupart de mes malades sont des sujets fortement pigmentés, porteurs de nombreuses cicatrices de lésions cutanées.

Une autre théorie émise avant l'apparition de la malariathérapie (1) et à laquelle les résultats obtenus par cette méthode semblaient avoir donné confirmation, veut que l'infection paludéenne répétée protège les centres nerveux contre la syphilis. On a voulu même baser sur cette hypothèse un traitement préventif de la neuro-syphilis. Cette théorie a été récemment encore soutenue au Maroc par Dujardin et Dumont (2) qui admettent que « la sensibilication cutanée de l'indigène serait le résultat de réinoculations successives imputables au paludisme, principe de la thérapeutique par les poussées thermiques périodiques ».

Discutée en Afrique du Nord même, par Porot (3) (d'Alger), qui n'admet pas sans restrictions les notions d'allergie et d'impaludation spontanée, cette hypothèse ne résiste pas ici à l'examen sérieux des faits :

Sur les 33 observations que j'apporte, je relève 15 paludéens manifestes (et parmi les autres malades, la plupart, vivant en région endémique, ont dû être peu ou prou impaludés) :

n° 1 : rate palpable ; 3 échecs de tentatives de malariathérapie (prémunition acquise contre *Pl. vivax*) ;

n° 2 : accès à *Pl. præcox* ;

n° 3 : 2 échecs de tentatives de malariathérapie (prémunition acquise) ;

n° 4 : accès à *Pl. præcox* ;

n° 6 : accès à *Pl. malariæ* ;

n° 11 : accès à *Pl. præcox* ;

n° 13 : accès à *Pl. præcox* ;

n° 14 : échec de deux tentatives de malariathérapie. A la troisième tentative, guérison spontanée après 3 accès à 38° (prémunition) ;

n° 15 : rate palpable, a eu de nombreux accès autrefois ;

n° 20 : accès à *Pl. præcox* ;

n° 21 : ancien paludéen, accès à *Pl. præcox* ;

n° 26 : grosse rate ;

(1) Legrain. *Traité des maladies des pays chauds*, 1913.

(2) Dujardin et Dumont. *Loc. cit.*

(3) Porot. La P. G. chez l'indigène nord-africain. *Maroc Médical*, février 1934, p. 94.

n° 29 : accès spontané à *Pl. vivax* ;
n° 31 : accès spontané à *Pl. præcox* ;
n° 32 : paludéen ancien, accès à *Pl. præcox*.

Il faut donc bien admettre que l'inoculation naturelle, même répétée, de l'hématozoaire du paludisme, ne protège nullement le syphilitique contre le neurotropisme du virus.

POROT (1) propose une autre explication, qu'il applique à l'indigène algérien : l'absence d'angoisse et de surmenage intellectuel. Il est à peine utile de dire que cette théorie ne peut s'appliquer ici : parmi mes cas, 4 seulement se rapportent à des « intellectuels », 2 secrétaires, 2 instituteurs. Tous les autres malades sont des cultivateurs, des coolies, dont l'activité intellectuelle a toujours été réduite au minimum.

M. L.-R. MONTEL (2), frappé par l'élévation du taux de la cholestérine chez les indigènes atteints de syphilis nerveuse, a émis l'hypothèse que l'augmentation de la neuro-syphilis pourrait être liée à des modifications dans les habitudes alimentaires, entraînant une hypercholestérinémie. A cette occasion il suggérait l'étude des rapports de la cholestérinémie, de la paralysie générale et de la malariathérapie.

L'hypothèse de M. L.-R. MONTEL repose sur une observation dont l'exactitude est indubitable. Alors que l'Annamite est normalement hypocholestérinémique, avec des taux variants de 1 g. à 1 g. 40 suivant les observateurs (3), on note une hypercholestérinémie chez les indigènes atteints de syphilis nerveuse. M. L.-R. MONTEL (4), TUNG (5) l'ont signalé dans des cas de tabès. Personnellement, après avoir contrôlé que le taux du cholestérol chez les aliénés non syphilitiques oscille autour de 1 g. 20 sans dépasser 1 g. 40, j'ai obtenu les résultats suivants sur 23 des paralytiques généraux qui font l'objet de la présente étude :

1 g. à 1,40 :	3 cas
1,40 à 2 g. :	10 cas
2 g. à 2,50 :	7 cas
2,50 à 3 g. :	2 cas
au-dessus de 3 g. :	1 cas (3 g. 80).

(1) POROT. *Loc. cit.*

(2) M. L.-R. MONTEL. L'hypocholesterinémie des indigènes, cause de la rareté des syphilis cérébrales. *Bull. Soc. path. exot.*, 1933, p. 1027.

(3) BOREL, PONS, ADVIER et GUILLERM. Cholestérinémie et Glycémie dans le paludisme en Cochinchine. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1926, p. 152 ; L.-A. BORDES et NGUYÊN-VAN-LIÊNG. Note sur les albumines et la cholestérine du sérum sanguin... etc. *Bull. Soc. path. exot.*, 14 octobre 1931 ; Ch. MASSIAS. L'hypocholestérolémie des Annamites. *Bull. Soc. méd. chir. Indoch.*, 1935, p. 86.

(4) M. L.-R. MONTEL. Un nouveau cas de tabès chez un Annamite. *Bull. Soc. méd. chir. Indoch.*, 1934. p. 150.

(5) NGUYÊN-VAN-TUNG et TRAN-VAN-DO. *Loc. cit.*

20 sur 23 des paralytiques généraux examinés à ce point de vue sont donc hypercholestérinémiques par rapport au taux normal de leur race, et souvent dans des limites relativement élevées 10 sur 23 dépasse 2 g.

Il semble d'ailleurs que ce fait soit très général. Pighini, Gœbel, Claude, Dublineau et Mlle Bonnard, constatent une hypercholestérolémie dans des cas de P. G. ou de syphilis cérébrale (1). La présence de cholestérol dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux est notée par Mott, Gœdel, Pighini, Tsuchigo-Shozé (2). Mares Cahane (3), examinant les cerveaux de paralytiques généraux, constate une augmentation du cholestérol dans la substance cérébrale, principalement dans la substance blanche.

L'hypothèse de M. L.-R. Montel, d'ailleurs émise sous réserves, mettant à la base du développement de la syphilis nerveuse chez l'indigène une hypercholestérolémie d'origine alimentaire avait été discutée par Marcel Leger (4), qui ne l'admettait pas. Il semble bien qu'il faille voir dans l'hypercholestérolémie un phénomène concomitant ou une conséquence de la neuro-syphilis, mais non sa cause favorisante. Le fait que le phénomène s'observe également dans les autres races s'oppose à son explication par une origine alimentaire. D'ailleurs, mes malades sont à 4 ou 5 exceptions près, des indigents soumis depuis leur enfance au régime traditionnel, pauvre en lipoïdes, et qui, depuis le début de leur maladie, sont pour la plupart réduits à l'extrême misère, et à une alimentation plus que jamais insuffisante qualitativement et quantitativement. Les dosages pratiqués dès l'entrée à l'hôpital donnent cependant des chiffres élevés. Ce n'est donc pas dans la modification du régime alimentaire qu'il faut chercher la cause de l'augmentation supposée de la syphilis cérébrale en Cochinchine.

Aucune des hypothèses proposées pour expliquer la prétendue augmentation des cas de neuro-syphilis en Cochinchine ou dans les pays tropicaux en général ne résiste donc à l'examen des faits locaux.

Alors que nos malades, qui pour la plupart n'ont jamais été traités, sont soumis aux conditions de vie auxquelles étaient soumis

(1) Voir bibliographie in Claude, Dublineau et Mlle Bonnard. Les lipides du sang dans les maladies mentales. *Biologie médicale*, mars 1935, p. 97.

(2) Voir bibliographie in Mares Cahane. *Loc. cit.*

(3) Mares Cahane. — Sur la teneur en cholestérol de la substance grise et de la substance blanche du cerveau dans certaines psychoses. *Ann. méd. psychol.*, 1934, t. II, p. 415.

(4) Marcel Leger. Hypocholestérinémie et syphilis cérébrale. *Bul. Soc. path. exot.*, 1933, p. 905.

leurs aïeux, faut-il admettre que sous des causes mystérieuses, la paralysie générale a pris ici, dans ces dernières années, un subit développement ? Nous sommes en définitive assez mal renseignés sur l'étendue du développement de la syphilis dans les milieux ruraux ; mais, si elle progresse, ce n'est pas à une cadence si rapide qu'elle puisse expliquer cette apparition soudaine de nombreux cas d'atteintes parenchymateuses.

Ne serait-il pas plus raisonnable d'admettre tout simplement, comme MOTAIS l'indiquait dès 1924, pour le tabès, que la paralysie générale n'a probablement jamais été plus rare ici qu'en France ?

Si on a pu poser en axiome l'absence de formes nerveuses et particulièrement de syphilis parenchymateuses, l'erreur est due à un défaut d'organisation dans la prospection nosographique de ce pays. THIROUX l'avait compris lorsqu'il écrivait en 1922 : « la syphilis nerveuse existe actuellement chez l'indigène *et on observera des cas d'autant plus nombreux de tabès, de paraplégie spasmodique et de paralysie générale, qu'on les recherchera* » (1).

En 1932, au cours d'une discussion (2) dans cette Société M. L.-R. MONTEL et LECOMTE reconnaissaient que le dépistage est meilleur qu'autrefois.

Récemment, MOTAIS, à propos des faits apportés par NGUYEN-VAN-TUNG, remarquait que c'est à la fois aux ophtalmologistes et aux vénérologues qu'est due la notion de la fréquence du tabès en Cochinchine. Et en effet, c'est l'organisation de services et d'instituts spécialisés qui a permis de le déceler systématiquement. Auparavant, bien souvent, un simple diagnostic symptomatique le recouvrait, ou l'étiquette commode de béribéri (H.-G.-S. MORIN) (3).

Il en est de même pour la paralysie générale. L'existence d'un centre psychiatrique de triage et d'observation où les familles envoient de plus en plus volontiers leurs malades permet d'observer des cas qui échappaient auparavant. Surtout, la spécialisation du service permet de dépister d'authentiques paralysies générales qui n'auraient pas été diagnostiquées ailleurs. En effet, sur mes 27 P. G., envoyés presque tous par des confrères de l'intérieur, *aucun* ne portait le diagnostic réel : le manque de temps et de locaux pour observer suffisamment les malades mentaux, le manque de goût et de pratique pour cet examen qui rebute qui n'y est pas entraîné, parfois l'absence de moyens sérologiques suffisants en sont la cause. Il n'est pas étonnant que, dans ces conditions, la légende de l'inexis-

(1) THIROUX. *C. R. du Congrès de la Santé publique à l'Exp. Coloniale, Marseille*, 1922, p. 56.

(2) *Bull. soc. path. exot.*, 1932, p. 685.

(3) H. G. S. MORIN. *Bull. soc. méd. chir. Indoch.*, octobre 1926.

tence de la paralysie générale ce soit perpétuée : *ce n'est pas la paralysie générale qui n'existe pas, c'est son diagnostic qui n'est pas fait.*

Le traitement mérite quelques remarques particulières. Rien à dire des traitements chimiques, appliqués systématiquement (Stovarsol sodique, bien supporté, Bismuth). Par contre la pyrétothérapie se présente ici sous un angle particulier.

En 1931, j'avais eu l'occasion de signaler un cas malheureux de malariathérapie chez un Annamite du Tonkin (1), avec évolution d'une forme mixte à *Pl. malariæ* et *Pl. vivax*, alors que j'avais inoculé du *Pl. vivax*.

Depuis, j'ai repris l'étude de la malariathérapie chez les malades indigènes avec l'amicale collaboration au docteur Robin, Chef du service antipaludique de l'Institut Pasteur de Saïgon.

Les difficultés que nous avons rencontrées sont de trois ordres :

1° Echecs fréquents des inoculations, faites cependant à doses élevées (15 à 20 cm³), avec du sang prélevé en plein accès et contenant de très nombreux hématozoaires.

Ces échecs se traduisent soit par l'absence complète d'évolution du parasite chez le récepteur, soit par une évolution avortée, avec présence d'hématozoaires pendant quelques jours et disparition spontanée, sans fièvre ou avec deux ou trois accès ne dépassant pas 38°, guérissant sans quinine.

Ils correspondent à des états de prémunition (Edm. Sergent) (2) acquis par des infections antérieures répétées à *Pl. vivax* et dont l'existence a été démontrée expérimentalement par Ciuca et ses collaborateurs (3).

Des constatations analogues ont été faites en Corée, où, suivant Kubo et Hattori (4), l'inoculation malarique aux paralytiques généraux « se montre inefficace ou avorte très rapidement, en raison de l'infection palustre répétée et précoce ».

2° Accident sérieux dus à l'évolution d'un parasite (*Pl. præcox* ou *Pl. malariæ*) autre que le *Pl. vivax* inoculé. Malgré les examens de contrôles répétés, le sang du donneur, même s'il s'agit

(1) P. Dorolle. Paludisme grave au cours d'un traitement malariathérapique de la P. G. *Bull. soc. méd. chir. Indoch*, 1931, p. 153.

(2) Edm. Sergent. — De la prémunition. *Bull. Soc. path. exot.*, 1925, p. 887.

Edm. Sergent. — La prémunition dans le paludisme. *Rev. col. méd. et chir.*, janvier-février, 1935.

(3) Ciuca, Baillif et Chelarescu-Vieru. — Contrôle de l'immunité paludéenne acquise par l'inoculation répétée de sang virulent. *Bull. Soc. path. exot.*, 1934, p. 330.

(4) Kubo et Hattori. — La paralysie générale en Corée. *Folia psychiatrica et neurologica japonica*, décembre 1933, p. 10.

d'un sujet inoculé artificiellement, peut contenir un second parasite qui échappe à l'examen, ou, plus souvent, le récepteur héberge à l'état latent un *præcox* qui apparaît à la faveur des premiers accès fébriles provoqués par le *Pl. vivax* inoculé. Cet accident nous est arrivé quatre fois, obligeant à appliquer immédiatement un traitement quinine-quinacrine et à renoncer donc au bénéfice de la malariathérapie. Cet inconvénient est mineur. Mais ce qui est plus grave, c'est l'aspect sévère que revêtent ces formes associées, fièvre quotidienne souvent, parasites innombrables, état général sérieux, résistance au traitement. Un de nos malades (n° 4) a vu son état décliner avec une telle rapidité, et la cachexie faire des progrès tels que j'ai la conviction d'avoir notablement aggravé l'évolution normale, et accéléré le décès.

Le caractère grave de ces formes mixtes chez les P. G. a d'ailleurs été signalé par FRIBOURG-BLANC (1).

3° Contaminations de voisinage. Les environs de l'hopital, pourtant situé au centre de la région Saïgon-Cholon, ne sont nullement assainis. Des mares, des arroyos, recèlent des gîtes à *A. vagus*, vecteur peu actif sans doute, mais cependant susceptible de transmettre l'hématozoaire. De fait j'ai observé l'éclosion chez des malades du service de cas de primo-infection à *Pl. vivax* (en dehors de la période saisonnière d'apparition spontanée de ce parasite à Saïgon), que j'ai pu très vraisemblablement rapporter à la présence de P. G. en période d'accès. Il n'est donc pas sans inconvénient, en milieu endémique de conserver pendant plusieurs semaines des P. G. malarisés, réservoirs de virus par trop riches.

Ces diverses considérations, jointes à la difficulté pratique de conserver les souches (extinction spontanée imprévue — contamination par un autre parasite) et à la nécessité de recourir fréquemment comme donneurs à des paludéens « naturels », ce qui augmente les risques, m'ont conduit à *renoncer définitivement à la malariathérapie, méthode contre-indiquée absolument en milieu d'endémicité palustre.*

La pyrétothérapie, indispensable et irremplaçable, peut être assurée autrement. L'idéal, à défaut de malariathérapie, est l'injection intraveineuse de Dmelcos : malheureusement ce vaccin est trop cher pour nos ressources hospitalières. Après bien des tâtonnements, et des essais variés (huile soufrée, lait, extraits organiques, vaccins divers) je me suis arrêté à l'emploi d'un mélange à parties égales de vaccin TAB et vaccin antipesteux, de l'Institut Pasteur de Saïgon. Le vaccin antityphique avait été proposé par WAGNER

(1) FRIBOURG-BLANC. — Traitement de la Paralysie générale par la malaria provoquée (Masson 1929), 13.

von Jauregg avant la malariathérapie. Il semble qu'on y ait généralement renoncé en raison de l'insuffisance de l'action pyrétogène. Le mélange des deux vaccins pallie à cet inconvénient, et j'obtiens régulièrement 39°5 à 40°. Le mélange est injecté dans la veine, tous les deux jours. La première injection est de 3/4 de centimètre cube, les injections suivantes de 1 à 2 cm³, suivant les réactions du malade et de façon à obtenir au minimum 39°5. L'action de ce mélange est sûre et régulière, l'acmé se place environ 5 heures après l'injection, la température retombe à la normale ensuite en 5 à 6 heures. Je n'ai jamais eu ni incident, ni accident. Certains malades ont supporté 12 à 14 injections successives. Comme toutes les autres méthodes de pyrétothérapie chimique ou microbienne, cette technique permet l'interruption du traitement à volonté, et l'alternance avec un traitement spécifique, ce qui constitue deux avantages sérieux, compensant l'infériorité légère des résultats obtenus par rapport à ceux que donne la méthode de Wagner von Jauregg.

Conclusions

La paralysie générale est donc loin de constituer une forme de syphilis nerveuse exceptionnelle et il y a lieu de revenir sur la notion traditionnelle de sa rareté chez les indigènes, au moins pour ceux de la Cochinchine. Aucune des théories relatives à la neuro-syphilis indigène ne s'applique aux cas observés : la paralysie générale évolue chez des indigènes frustes (chez des campagnards, peu évolués), impaludés, non traités antérieurement ; elle s'accompagne d'un trouble du métabolisme des lipoïdes (hypercholestérolémie) que n'explique aucune modification du régime alimentaire. Elle est généralement grave, d'évolution rapide. Le traitement malariathérapique est formellement contre-indiqué par les conditions d'endémicité du milieu.

Service de Psychiatrie de l'Hôpital de Choquan (Cholon).

Préparation et étude d'une souche de *Trypanosoma Annamense* rendue arséno-résistante,

Par L. Launoy, Mlle M. Prieur et A. Angelot.

Au cours des recherches précédentes, Launoy avait vu que le traitement d'une infection expérimentale par *Trypanosoma Annamense* du cobaye, au moyen d'une dose de tryparsamide insuffi-

sante à stériliser l'animal de ses parasites, provoque chez ceux-ci l'apparition d'accoutumance. *Cette accoutumance paraît s'installer dès la première injection.* Partant de cette observation, nous avons poursuivi des expériences destinées, celles-ci, à obtenir une souche de *Trypanosoma Annamense*, fortement résistante à la tryparsamide. Toutes les expériences ont été exécutées sur le cobaye. Le virus résistant que nous avons entre les mains actuellement, n'est pas détruit par l'injection intrapéritonéale de la dose de 15 centigrammes pour 100 grammes de cobaye. Nous rappelons que la dose stérilisante est de 4 centigrammes et que celle de 15 centigrammes est chez le cobaye, parfois mortelle.

I. — Détail d'une expérience d'accoutumance.

Nous donnons ici l'abrégé d'une de nos séries de cobayes infectés par *Tr. Annamense* et traités par la tryparsamide. Le passage du virus est fait au moment des rechutes. A chaque rechute, la dose de tryparsamide injectée est progressivement augmentée.

Le virus accoutumé provient d'un cobaye infecté le 27 février 1935, par voie péritonéale et traité le 4 mars par une dose de 0 gr. 025 de tryparsamide pour 100 grammes. Cette dose blanchit l'animal pendant 13 jours. Une rechute est observée le 14e jour et traitée 48 heures après par une autre dose de 2 centigrammes pour 100 grammes. 72 heures après la seconde rechute, on injecte 2 cgr. 1/2 pour 100 grammes. Cette troisième injection reste sans effet.

Deux jours après, soit le 1er avril 1935, le virus est passé au cobaye DJ (159), lequel reçoit successivement et sans résultat les doses de 0 gr. 025 et 0 gr. 03 pour 100 grammes de poids.

Quarante-huit heures après cette dernière injection, c'est-à-dire le 17 avril 1935, on opère un *autre passage* (passage 11), sur les cobayes DR (167) et TR (167). Le 26 avril, la dose de 0 gr. 035 blanchit chacun de ces animaux pendant 24 heures; le 2 mai, la dose de 0 gr. 045 reste sans action sur la rechute, cette même dose de 0 gr. 045 injectée le 9 mai est également inactive; le 9 mai, la dose de 0 gr. 05 est aussi sans action. Le 15 mai, le cobaye TR (167) meurt. Ce même jour, on injecte à DR (167) une dose de 0 gr. 07 (pour 100 grammes par voie intrapéritonéale) qui est inactive et le 21 mai, une de 0 gr. 08. Celle-ci agit lentement (blanchit en 24 heures) et pour un temps court (72 heures).

Le 28 mai, le virus DR (167) est passé (3e passage), à quatre cobayes TV (181), DV (181), TDV (181) et CV (181).

Suivons seulement le cobaye TDV (181). Le virus qui s'est déve-

loppé chez lui supporte, le 5 juin, la dose de 0 gr. 06 pour 100 grammes ; le 11 juin, celle de 0 gr. 10 blanchit pendant 6 jours ; le 17, celle de 0 gr. 12 blanchit 48 heures. Toutefois avant cette injection, on passe le virus TDV (181) (passage IV), à deux cobayes: TR/CDJ (185) et TJ/DR (185).

Le passage du virus de TDV (181), ayant été pratiqué à 16 h. 30, le même jour à 17 heures, chacun des animaux de passage reçoit par voie péritonéale la dose de 0 gr. 13 pour 100 grammes. L'un des deux animaux TR/CDJ (185), présente des parasites dans le sang le 24 juin; le second animal TJ/DR (185), est positif le 21. Le 1er juillet, le virus du cobaye TJ/DR (185), est passé (passage V) aux cobayes TJ (190) et DJ (190), en même temps que l'on injecte à TJ/DR (185), la dose de 0 gr. 12 qui donne en 3 jours le blanchiment et le 11 juillet, la dose de 0 gr. 13, blanchissant aussi pendant 3 jours. Par deux injections successives, la première de 0 gr. 12, la seconde de 0 gr. 13, le virus sur TJ (190) et DJ (190), est conduit à la résistance absolue de 0 gr. 13.

Nous avons tenu à donner le détail d'une de nos expériences, pour montrer la rapidité avec laquelle s'est installée la résistance du virus. En 4 mois, la résistance de ce virus à la tryparsamide est quadruplée *in vivo* (1).

Actuellement, la souche que nous entretenons, a subi l'épreuve des doses de 0 gr. 14 et 0 gr. 15 de tryparsamide. Nous conservons cette souche sur cobaye et l'entretenons dans son accoutumance avec les doses de 0 gr. 12 et 0 gr. 13, injectées par 100 grammes de poids, chez le cobaye.

Il va de soi, que nous sommes ici aux limites de la résistance du cobaye pour la tryparsamide, et que l'entretien de ce virus demande une grande surveillance des animaux.

Au cours de ces expériences d'accoutumance de *Tr. Annamense* à la tryparsamide, nous avons pu injecter à un même cobaye porteur de virus, des quantités considérables de tryparsamide en peu de temps.

Ainsi, le cobaye TJ/CDR (168), a reçu du 9 avril au 20 mai 1935, en six injections, 0 gr. 39 (soit 4 + 5 + 6 + 7 + 8 + 9) pour 100 grammes. Le cobaye CDJ (180) a reçu du 27 mai au 20 juillet, en six injections, 0 gr. 67 (soit 8 + 10 + 12 + 12 + 12 + 13) pour 100 gr., sans succomber par toxicité. Le cobaye TDV (181), qui fait partie de la série de passages mentionnés ci-dessus, a reçu du 28 mai au 20 juillet, en huit injections 0 gr. 81 (soit 6 + 10 + 12 + 14 + 14

(1) Il nous paraît intéressant de rappeler ici les recherches de G. Muraz et G. Vaisseau, *in : Bull. Soc. path. exot.*, 1932, p. 260.

+ 12 + 13) pour 100 grammes ; il est mort de son infection qu'on avait laissé évoluer.

Nous nous limitons à ces trois exemples. Ils montrent combien le traitement répété à la tryparsamide, est le plus souvent bien supporté par le cobaye. Ceci n'est pas toujours vrai et nous avons vu, en plusieurs occasions, des animaux infectés mourir d'une seule dose, égale ou même inférieure à 0 gr. 12 sans que, semble-t-il, l'infection fut en cause.

On peut se demander si cette accoutumance du cobaye ne provient pas d'une déficience de la fonction oxydo-réductrice de ses organes. S'il est vrai que la tryparsamide n'est toxique et trypanocide qu'en tant que tryparsamide réduite, une déficience de la fonction oxydo-réductrice des cellules, aboutit à une diminution de toxicité et une diminution de pouvoir trypanocide. Nous ne croyons pas que cet argument ait de la valeur, au moins en ce qui concerne l'accoutumance du virus. En effet, celui-ci garde sa résistance par passage, ce qui est incompatible avec l'argument d'une déficience oxydo-réductrice des organes.

II. — Action d'un composé arsenical trivalent, injecté au cobaye infecté de *Tr. Annamense*, résistant à la tryparsamide.

Trois sortes d'expériences ont été faites. Dans la première, nous avons traité des cobayes chez lesquels le virus infectant avait été progressivement porté à la résistance de 0 gr. 13 de tryparsamide pour 100 g. de cobaye (injection par voie péritonéale). Dans une seconde expérience, avec du virus provenant d'un cobaye dont l'infection n'était pas guérie par la dose de 0 gr. 13 pour 100 grammes, nous avons injecté cinq animaux neufs, qui ont alors été traités par l'arsenic trivalent.

Dans la première série d'expériences, expériences des 20, 24 et 30 juillet 1935, deux cobayes ont reçu pour 100 grammes par voie sous-cutanée, 2 mgr. 1/2 de 663, deux autres ont reçu la dose de 3 milligrammes dans les mêmes conditions que précédemment, un cinquième a reçu 4 milligrammes, deux autres 4 mgr. 1/2, et un seul 5 milligrammes. Nous rappelons que cette dose de 5 milligrammes de 663, injectée par voie sous-cutanée pour 100 grammes de poids corporel, provoque la stérilisation des animaux infectés de virus normal. Avec la dose de 2 mgr. 1/2, nous avons obtenu dans les expériences indiquées antérieurement, trois stérilisations sur quatre. Toutefois, nous devons ajouter que dans un cas nous avions obtenu avec le virus normal, une rechute tardive après 4 milligrammes.

Dans les expériences ci-dessus, avec le virus résistant, traité ainsi qu'il vient d'être dit et chez les animaux de la première série expérimentale, nous avons observé dans tous les cas, le blanchiment de l'infection. Le blanchiment a varié entre 4 et 10 jours. Cette durée maxima a été obtenue une fois avec la dose de 2 mgr. 1/2 et deux fois avec celle de 4 mgr. 1/2. Avec la dose habituellement stérilisante, soit 5 milligrammes (pour 100 grammes de cobaye, injection par voie sous-cutanée), le blanchiment n'a été que de 7 jours.

Dans la seconde série expérimentale : injection de virus résistant à un cobaye neuf, la dose de 2 mgr. 1/2 a blanchi une fois sur deux ; celle de 4 milligrammes a blanchi deux fois pendant 3 jours, et une fois seulement pendant 2 jours.

Dans une troisième expérience, un cobaye mâle infecté le 27 septembre 1935 avec du virus résistant, a été traité le 3 octobre avec 5 milligrammes de 663, injectés sous la peau, par 100 grammes de poids corporel. Cet animal a fait une rechute 12 jours après le traitement. Il est encore actuellement vivant (30 octobre).

Conclusions

Il semble d'après ces recherches que le virus à *Trypanosoma Annamense* rendu résistant chez le cobaye, à la tryparsamide (arsenic pentavalent) est également résistant, chez le même animal, à l'arsenic trivalent. Toutefois, la résistance pour l'arsenic trivalent, paraît un peu moins prononcée que pour l'arsenic pentavalent. Cette dernière conclusion ne s'applique pas au traitement de *Tr. Annamense* arséno-résistant, transporté du cobaye à la souris.

III. — Maintien de l'arséno-résistance de *Tr. Annamense* passé de cobaye à souris. Essai de la résistance pour d'autres arsenicaux pentavalents : trypoxyl, orsanine.

Les recherches précédentes montrent bien que le virus accoutumé à un arsenic pentavalent, résiste également à la dose stérilisante d'un composé arsenical trivalent. Toutefois, on ne peut pas, ne pas remarquer, que la résistance à l'arsenic trivalent n'est pas absolue, puisque le temps de blanchiment qui suit l'injection d'une dose d'arsenic trivalent, chez un cobaye infecté par un virus résistant à la tryparsamide, est suivi d'une période de blanchiment qui peut être assez prononcée. Néanmoins, la rechute a été observée dans tous les cas et la mort a suivi cette rechute.

Dans les recherches ci-dessus, on ne trouvera guère qu'une confirmation pour *Tr. Annamense* des travaux antérieurs qui, depuis ceux d'EHRLICH et de MESNIL, ont montré l'arséno-résistance des Trypanosomes. De nos travaux, il faut cependant retenir la très grande rapidité avec laquelle s'installe l'arséno-résistance. Une seule injection, non stérilisante, détermine déjà un degré net d'accoutumance au toxique. Dans les recherches qui sont résumées dans le tableau ci-joint, nous avons, reprenant avec *Tr. Annamense* les travaux de l'école de Liverpool, voulu savoir si un virus dont l'accoutumance à la tryparsamide, a été provoquée chez le cobaye, conservait son accoutumance chez la souris en particulier. Du virus de cobaye résistant à la tryparsamide a donc été injecté à des souris, et nous avons recherché pour ces souris comment se comportait le virus à l'injection d'arsenicaux pentavalents : tryparsamide, trypoxyl, orsanine et à celle d'un composé arsenical trivalent : 663.

Dans le tableau I sont résumées les recherches destinées à montrer l'activité des composés ci-dessus, injectés à la souris infectée d'un *virus normal*. Nous avons joint à ce tableau une expérience montrant l'activité du 663 sur *Tr. Brucei*. Les doses injectées sont fixées en dixièmes de milligramme, pour une souris de 20 g. Les injections sont toutes intraveineuses.

Nota. — Nous ajoutons que la dose de survie 50 o/o du 663, par voie veineuse, pour la souris de 20 g., est aux environs de 4 mg., comme cela découle du $\frac{C}{T}$ établi ci-dessus.

B. — Action des mêmes produits sur le virus résistant

a) Action de la Tryparsamide.

Expérience du 19 juin 1935. — 30 souris infectées avec du virus résistant provenant d'un cobaye, reçoivent quand leur infection sanguine est à la densité de 2 à 6 trypans par champ (oculaire 1, objectif 7, NACHET), des doses de *un* à *trios* centigrammes de tryparsamide pour 20 grammes. Cinq de ces animaux reçoivent 1 centigramme cinq autres sont traités par 1 cgr. 1/2, dix autres par 2 centigrammes, les dix derniers par 3 centigrammes. Aucun de ces animaux n'est blanchi et tous meurent dans les délais habituels.

Expérience du 24 juin 1935. — 21 animaux infectés comme ci-dessus sont traités de la manière suivante : trois reçoivent *quatre* centigrammes, trois reçoivent *cinq* centigrammes, quatre reçoivent *six* centigrammes, cinq reçoivent *sept* centigrammes, cinq reçoivent *huit* centigrammes et un *neuf* centigrammes. Chacune de ces doses provoque le blanchiment de deux animaux sur le nombre d'animaux traités.

A. — Tableau I

Action sur le Virus normal de l'Arsenic pentavalent et de l'Arsenic trivalent.

Date	Produits	Dose pour souris 20 gr. en dixièmes de milligramme	Nombre de souris	Action			Observations
				Nombre blanchies	Nombre rechutes	Nombre de stér. 30 j.	
15 mai 1935	*Tryparsamide* sur *T. Annam*	100	5	5	4	1	Rechutes ont lieu 14e au 27e jour après traitement.
		150	5	5	1	3	1 souris meurt 9e jour, sans parasites dans le sang.
		200	5	5	0	4	1 souris meurt sans tryp., 16 jours après le traitement.
		250	5	5	0	4	1 souris meurt sans tryp., 16e jour.
3 août 1935	*Trypoxyl* sur *Tr. Annamense*	20	2	2	0	2	
		30	2	2	1	1	
		40	2	2	0	2	
		80	2	2	0	2	
20 sept. 1935	*Orsanine* sur *Tr. Annam*	20	4	4	4	0	
		30	5	5	4	1	
		40	5	5	0	5	
		50	5	5	0	4	1 meurt sans tryp., le 26e jour.
9 août 1935	Action sur *Tr. Annam.* du 663 ou amino oxy-phényl-arsino dithiomalate de Na.	2	1	1	1	0	
		4	2	2	0	2	
		6	2	2	0	2	$\frac{C}{T} = \frac{1}{9,3}$, établi avec la dose stérilisante 100 o/o
		8	2	2	0	2	
		10	2	2	0	2	
14 sept 1934	Action sur *Tr. Brucei* du 663 ou amino-oxy-phényl-arsino-dithiomalate de Na.	0,5	5	5	5	0	
		1	5	5	4	1	
		1,5	10	10	7	2	1 meurt sans tryp.
		2	10	10	5	5	
		3	10	10	1	9	$\frac{C}{T} = \frac{1}{12,5}$.

La durée maxima de ce blanchiment est de cinq jours avec les doses de 7 et 8 centigrammes. Après rechute, les animaux meurent d'une façon très rapide. On compte d'ailleurs un certain nombre de morts par toxicité dans les 24 heures. Ces morts par toxicité sont les suivantes : un pour la dose de 4 centigrammes, deux pour celle de 6 centigrammes, trois pour celle de 7 centigrammes, quatre pour 8 centigrammes, l'unique souris injectée par 9 centigrammes meurt également.

CONCLUSION

La Tryparsamide injectée avec une dose quadruple de celle qui provoque la stérilisation habituelle des souris, soit 2 centigrammes, infectées par un virus normal de *Tr. annamense*, blanchit les souris infectées de ce même virus, rendu arséno-résistant (virus de cobaye), mais la rechute est précoce et l'évolution ultérieure rapide. Les doses inférieures à 4 centigrammes, sont sans action, même blanchissante.

b) ACTION DU TRYPOXYL.

Expérience du 2 août 1935. — 14 souris présentent une septicémie à *Tr. Annamense* résistant à la Tryparsamide (virus de cobaye) et reçoivent par groupe de deux, des doses de trypoxyl comprises entre 2 milligrammes et 8 milligrammes, pour 20 grammes de souris. Seule la dose de *huit* milligrammes a provoqué un blanchiment, d'ailleurs tardif, après 48 heures. La rechute dans ce cas a été rapide, toutes les doses inférieures sont restées sans effet.

c) — ACTION DE L'ORSANINE.

Expérience du 2 juillet 1935. — Les doses d'Orsanine suivantes : 3 milligrammes, 6 et 8 milligrammes, sont restées sans action sur cinq souris infectées de *Tr. Annamense* résistant à la Tryparsamide.

d) ACTION D'UN COMPOSÉ TRIVALENT : CORPS 663.

Expérience du 9 août 1935. — 15 souris ont reçu par groupe de deux et pour la plus forte dose par groupe de trois, des quantités de 663 ou *phényl-arsino-dithiomalate de sodium*, comprises entre 2/10e de milligramme et 2 milligrammes. Les 10 souris ayant été traitées par une quantité de 663 égale ou inférieure à 1 milligramme n'ont pas été blanchies. Avec 1 mgr. 1/2. on a obtenu le blanchiment d'une souris sur deux ; avec 2 mgr. on a obtenu le blanchiment de deux souris sur trois. Nous rappelons que cette dernière dose est égale à cinq fois celle qui stérilise 100 o/o de souris infectées de virus normal.

IV. — Conservation de la résistance à la Tryparsamide par passages répétés sur souris, sans traitement conservateur de la résistance.

Nous avons fait deux expériences à ce sujet. La première sur du virus de *quatrième passage*. Les doses de 6, 7 et 8 centigrammes de Tryparsamide, n'ont provoqué aucun blanchiment des souris infectées.

La deuxième expérience faite sur des souris infectées par du virus de *quinzième passage*, n'a provoqué non plus aucun blanchiment avec les doses de 2, 3, 4, 5, 6 et 7 centigrammes par souris de 20 grammes.

V. — Conservation de la résistance au 663, après passages répétés sur souris, sans traitement d'entretien de la résistance.

Le virus provient du *vingtième passage* sur souris.

Quatorze souris sont infectées le 1er octobre 1935 et traitées le 3 octobre. Les animaux reçoivent par groupe de deux, les doses suivantes en dixièmes de milligramme pour 20 grammes de poids : 2, 4, 6, 8, 10. Vingt-quatre heures après, toutes les souris présentent encore un très grand nombre de trypanosomes, et meurent dans le même temps que des souris non traitées (3 jours).

Avec 0 gr. 0015, les animaux ne sont pas blanchis et meurent l'un en quatre, l'autre en huit jours. Avec 0 gr. 002, les deux sont blanchies mais rechutent ; l'une meurt en six jours, l'autre en huit.

Conclusions générales

1° Nous n'oublions pas, que les travaux dont nous venons de donner les détails et les conclusions confirment pour *Tr. Annamense*, un certain nombre de faits déjà démontrés par les beaux travaux de W. Yorke et ses collaborateurs (1) sur. *Tr. Rhodesiense* (2).

2° Comme eux, nous voyons que la résistance à la Tryparsamide, s'accompagne d'une résistance à d'autres pentavalents et aussi à un arsenic trivalent.

(1) W. Yorke et ses collaborateurs. *Ann. Trop. Med. et Parasit.*, 1929 à 1934.

(2) Voir aussi au sujet de l'arséno-résistance des trypanosomes :

a) H. Schlossberger et R. Schuffner. *Arb. a. d. Reichsgesundhtsamt*, 1935, vol. LXVII, n° 4, p. 577. Analyse *in Trop. Disease Bull.*, oct. 1935, p. 704.

b) Schnitzer. *Wiener Med. Woch.*, 1935, n° 39, 21 sept., pp. 1063-1065.

3° De même que YORKE et ses collaborateurs, nous observons que l'accoutumance du virus effectuée chez le cobaye, ne diminue pas lorsque ce virus est passé chez la souris, c'est plutôt le contraire que nous avons remarqué. Il s'agit donc d'une véritable mutation. Le maintien de l'accoutumance, même après de nombreux passages, le virus n'étant plus entretenu à la résistance par injection d'un composé arsenical, renforce cette opinion.

4° D'autre part, nous remarquons que si la résistance au trivalent étudié par nous, se montre plutôt, chez le cobaye, inférieure à la résistance aux pentavalents dont l'un d'eux, la Tryparsamide, fut générateur de l'accoutumance ; cette différence n'existe pas chez la souris, fait curieux à noter, puisque l'accoutumance du virus a été effectuée chez le cobaye (2).

Remarques sur l'épidémiologie de la draconculose dans l'Inde britannique.

Un plaidoyer en faveur de recherches.

Par K. LINDBERG.

Le but de cet article n'est pas tant de présenter des faits nouveaux, — à ce point de vue ce n'est qu'une note préliminaire, car les études esquissées ici sont encore incomplètes, — mais il a été écrit à la manière d'un plaidoyer dans l'espoir de suggérer aux médecins l'idée de s'occuper de certaines questions encore peu connues et qui à l'heure actuelle semblent être fort délaissées, mais qui cependant par des observations faites dans des pays différents, devraient bien pouvoir s'éclaircir.

La majeure partie des études à entreprendre sont évidemment du domaine des zoologues hydrologistes, car, en somme, il s'agit de prospection systématique des cyclopes et de l'étude de leur biologie, mais souvent le médecin établi dans les pays d'outre-mer se trouve mieux situé pour faire des recherches sur place ; les connaissances requises peuvent s'acquérir facilement et à peu de frais et l'instrumentation nécessaire est des plus simples : un filet à plancton et un microscope avec quelques accessoires d'usage courant. En ce qui concerne l'étude systématique des espèces, l'identification des groupes est en général aisée, si le médecin a entre ses mains l'un des cinq ou six traités où se trouvent des

clefs. De ceux-ci celui de Kiefer est le plus complet, donnant aussi la description des espèces exotiques.

Deux questions primordiales sur lesquelles nos connaissances actuelles sont encore incomplètes et indécises sont celles de l'incidence saisonnière et de la distribution géographique.

Incidence saisonnière.

Dans les pays où la draconculose est endémique il semble qu'elle présente toujours une incidence saisonnière bien définie. Sur le plateau du Deccan de la péninsule indienne, celle-ci est assez rigoureusement limitée aux six premiers mois de l'année avec l'incidence maxima pendant les mois de mars, avril et mai, c'est-à-dire les mois précédant l'arrivée de la mousson qui, en général, commence ici pendant la première quinzaine du mois de juin. Ces mois sont aussi les plus chauds de l'année et la hauteur de l'eau dans les puits est aussi la moins élevée. Cependant des cas isolés et assez exceptionnels de draconculose peuvent se rencontrer aussi au cours de chacun des six derniers mois de l'année.

La période d'incubation généralement admise, étant d'environ un an, permet de supposer que l'infestation humaine se fait pendant ces mêmes mois ; que l'infestation de l'hôte intermédiaire doit se faire pendant la période d'incidence maxima chez l'hôte définitif, cela va sans dire, puisque la survie des embryons à l'état libre ne surpasse pas 8 jours selon mes observations.

Les faits invoqués pour expliquer cette incidence saisonnière ont été les suivants pour ce qui concerne l'Inde :

Les indigènes boivent de l'eau de rivière pendant la plus grande partie de l'année et ce n'est que pendant la saison chaude (mois d'incidence de la draconculose) que l'on boit l'eau des puits, les rivières étant alors desséchées.

Cette explication repose sur l'hypothèse que l'infestation ne se ferait pas par l'intermédiaire de l'eau de rivière.

Plusieurs fois j'ai pu me convaincre que c'est en effet ce qui se passe dans certains villages du Deccan, du moins en ce qui concerne une partie de la population.

Dans les villages de l'Inde, les habitants de castes très inférieures (Mang, Mahar, Dher) s'approvisionnent de l'eau d'un ou de plusieurs puits ou trous qui ne leur servent qu'à eux seuls. L'eau y est fortement polluée et d'aspect et d'odeur nauséabonds. Dans le voisinage de presque chaque village se trouve un Nala (lit de rivière desséchée pendant une partie de l'année) et l'eau des mares qui y restent après les pluies est en général assez claire et souvent plus accessible que celle des puits, de sorte que les membres des

castes inférieures la boivent de préférence, et l'eau des puits et des trous appartenant à leur caste ne se boit qu'après desséchement complet des Nalas, ce qui se produit à une date variable d'année en année, mais qui coïncide en général assez étroitement avec les mois d'incidence maxima de la draconculose.

Dans ces mares d'eau j'ai souvent trouvé des cyclopes, mais c'étaient toujours des espèces des groupes *Serrulatus* (Eucyclops) et *Prasinus* (Tropocyclops) qui y dominaient, bien que j'y ai trouvé aussi des membres du groupe *Leuckarti* (Mésocyclops), mais ces derniers en petit nombre. Dans les puits et trous d'eau des villages j'ai presque toujours rencontré, au contraire, en grand nombre des espèces des groupes *Leuckarti* et *Oithonoides-Hyalinus* (Thermocyclops) et assez rarement des représentants des groupes *Serrulatus* et *Prasinus*. Nous en verrons plus loin l'importance.

Cependant il est hors de doute que ces faits ne peuvent pas expliquer d'une façon générale l'invasion coutumière de la draconculose, car la majorité des villageois dans le Deccan (Mahrattes, Brahmanes, etc.) qui sont infestés par le ver de Médine boivent de l'eau d'un seul et même puits, selon leur caste, pendant toutes les saisons de l'année. D'autre part, une étude systématique de la faune cyclopéenne de l'eau des rivières et des mares devrait être entreprise dans les divers pays pour déterminer d'une façon certaine si elle peut intervenir comme facteur épidémiologique. *L'infection aurait lieu pendant les mois les plus chauds de l'année parce que le niveau de l'eau des puits est alors le plus bas et les cyclopes se trouvant ainsi près de la surface sont alors les plus nombreux.*

Il semble que c'est TURKHUD qui le premier a offert cette explication. Selon cet auteur les cyclopes vivraient de préférence près du fond des puits de sorte qu'il faudrait bien que le niveau de l'eau soit bas pour que l'infection humaine pût se faire. Je n'ai pas pu consulter les procès-verbaux des investigations de TURKHUD.

Des trois espèces de cyclopes que j'ai trouvées dans les puits infectés dans le Deccan, l'une, un membre du groupe *Prasinus* auquel j'ai donné le nom de *C. multicolor* a une existence strictement euplanctique, c'est-à-dire qu'il ne se tient qu'à la surface même de l'eau, mais celui-ci ne joue vraisemblablement aucun rôle dans la transmission de la draconculose. Quoiqu'il puisse être infesté expérimentalement il succombe rapidement si plus d'un embryon l'a pénétré et il ne survit pas très longtemps pour peu qu'il soit infesté par un seul embryon. D'ailleurs je n'ai observé aucun développement de l'embryon dans un individu resté vivant pendant 7 jours, mais il se peut, bien entendu, que ce temps fût trop court.

Les deux autres cyclopes que j'ai rencontrés dans les puits infestés sont : d'une part, des variétés de *C. leuckarti* et, d'autre part, une espèce nouvelle du groupe *Oithonoides-Hyalinus* à laquelle j'ai donné le nom de *C. vermifer* (la description des espèces nouvelles mentionnées dans cet article paraîtra ailleurs).

Il est hors de doute que les membres du groupe *Leuckarti* jouent ici un rôle très important dans la transmission du ver de Médine, mais pour une raison ou une autre, les représentants de ce groupe sont peu fréquents justement dans le puits du village où la plupart de mes observations ont été faites ; mais ailleurs, où je les ai trouvés en très grand nombre, j'ai pu me convaincre que ce n'est pas à la surface même que les formes adultes sont nombreuses mais à une certaine profondeur.

Ces variétés de *C. leuckarti* s'infestent expérimentalement avec la plus grande facilité et les embryons se développent sans que l'hôte semble en souffrir. Dans plusieurs puits et réservoirs de l'eau desquels la population de certains villages et villes du Deccan s'infeste chaque année, c'est la seule espèce de cyclope que j'ai trouvée. Cependant, comme il a été déjà dit dans le puits du village (Kurduvadi) où la plupart de mes observations ont été faites, *C. leuckarti* se rencontre en si petit nombre qu'on pourrait pratiquement ignorer sa présence, tandis que c'est le *C. vermifer* qui est le cyclope prépondérant. Celui-ci je l'ai trouvé infesté naturellement en grand nombre pendant les mois de mars à mai, ayant trouvé des embryons du *Dracuncolus medinensis* tant chez les femelles à ovisacs et de jeunes témoins que chez des mâles.

A la surface même de l'eau ce sont les *Nauplius* et des jeunes Copépodites qui abondent ; des adultes s'y rencontrent aussi mais en petit nombre, tandis que ces derniers deviennent très nombreux dans l'eau prélevée à une profondeur d'un mètre. Ce fait je l'ai observé aussi pendant la saison pluvieuse quand le niveau de l'eau avait notablement augmenté de hauteur, et, à la fin du mois de juin j'ai même obtenu des chiffres d'adultes de *C. vermifer* à 1 m. de profondeur presque aussi élevés qu'au mois d'avril. Mais mes numérations n'ont, jusqu'à présent été faites, que pendant une partie de l'année et seulement dans l'eau de surface et dans l'eau de 1 m. de profondeur, de sorte qu'on ne saurait jusqu'ici tirer aucune conclusion. On obtiendrait sans doute des renseignements importants sur l'épidémiologie de la draconculose en faisant l'énumération des cyclopes régulièrement pendant tous les mois de l'année dans l'eau de profondeurs diverses prélevée tant le matin que le soir et détaillant les espèces et les stades de développement, notant en même temps la présence d'ennemis naturels et les organismes servant à la nourriture des cyclopes ainsi que la tempéra-

ture et la hauteur de l'eau dans les puits et autres facteurs hydrologiques.

En ce qui concerne l'Inde les seules observations numéraires qui semblent avoir été publiées sont celles de Pradhan, qui, en effet, montrent un maximum du nombre des cyclopes pendant les mois d'avril, mai et juin ; mais comme des détails ne sont pas donnés sur les stades de développement, sur les espèces présentes et sur la façon dont les échantillons d'eau ont été prélevés, ses chiffres sont de peu d'intérêt.

Une question qui est peut-être étroitement liée à celle de la fréquence saisonnière des cyclopes est celle de leurs périodes de reproduction. Encore sur ce point les observations qui ont été faites jusqu'ici, sont restées incomplètes, mais des numérations régulières dans des volumes d'eau donnés détaillant la proportion des formes différentes et l'étude faite au laboratoire devraient fournir des renseignements précis à cet égard. En tirant des conclusions de simples numérations il faut cependant tenir compte du volume total d'eau dans les puits, comme la quantité réduite de l'eau pendant la saison chaude ainsi que la dilution importante qui se fait pendant les pluies, exerce une influence sur le nombre des cyclopes présents dans l'eau prélevée. Il faudrait aussi rechercher la présence d'œufs de durée chez les différentes espèces et envisager la possibilité d'espèces exotiques ayant la faculté de s'enkyster.

Partant de l'idée que la reproduction des cyclopes ait bien lieu pendant les mois d'infestation maxima, GRAHAM et FÜLLEBORN ont soutenu l'hypothèse que ce sont principalement les formes jeunes qui serviraient d'hôtes intermédiaires.

Il suffit d'avoir observé quelquefois l'infestation par des embryons de différentes espèces de cyclopes et des stades différents de développement d'une même espèce pour se rendre compte de l'erreur inhérente à cette hypothèse. Les espèces exiguës et fragiles une fois infestées par les embryons succombent en peu de temps ; ce ne sont que les adultes aux formes un peu robustes qui supportent les embryons pendant la période nécessaire à leur développement bien que des Copépodites puissent s'infester pour une courte période.

Distribution géographique.

Si nos connaissances, sur les facteurs déterminant l'incidence saisonnière, sont encore bien incertaines, elles le sont encore davantage sur la question importante de la distribution géographique de la maladie. Les remarques faites par ROUBAUD sur les conditions de la persistance de l'endémicité de la draconculose sont certainement pleines de justesse et de sagacité. Des conditions

climatiques particulières et certaines habitudes de l'hôte définitif sont évidemment requises pour qu'il y ait infestation et endémicité, mais pourquoi y a-t-il des contrées ou des villages en plein pays endémique où se trouvent des conditions identiques sans qu'il y ait draconculose parmi les habitants? Ainsi V. N. Moorthy dit que dans la province entière de Tchitaldrug, dans l'Etat de Maïsore, il n'y a que 70 villages qui soient infestés de draconculose. Faut-il admettre simplement ici qu'une personne infestée n'a jamais eu l'occasion d'y introduire le parasite, ou bien que celui-ci ne puisse vraiment pas s'y propager soit à cause de l'absence totale des cyclopes, soit par suite de l'absence d'une espèce de cyclope capable de servir d'hôte intermédiaire ?

S'il y a absence totale de cyclopes dans l'eau servant à la boisson dans une certaine localité du pays endémique, il en faudrait déterminer la cause. Elle peut tenir à une composition chimique particulière de l'eau, à la présence d'ennemis naturels en grand nombre ou de certaines plantes aquatiques ou autres organismes en présence ou en l'absence desquels l'existence des cyclopes se trouve compromise.

Dans quelques puits à eau très claire et abondamment pourvus de poissons où j'ai fait des pêches à plusieurs reprises, je n'ai pu trouver aucun cyclope, mais c'étaient des puits dans lesquels on ne descend pas, l'eau étant puisée d'en haut. D'ailleurs l'eau dans les puits pourvus d'escalier par lequel on descend à fleur d'eau est presque toujours assez sale et la présence des *C. leuckarti* et *C. vermifer* y est presque constante. Mais il est douteux que la présence de certaines espèces de poissons puisse être une protection contre la draconculose comme l'a suggéré Moorthy. Dans le puits à Kurduvadi que je connais particulièrement bien et où les *C. vermifer* abondent et 12 o/o des cyclopes adultes ont été trouvés infestés en mars 1935, les poissons y sont aussi très nombreux, mais il est vrai que je n'ai pas pu déterminer ce qui constitue leur nourriture habituelle.

Cependant, vu l'extrême prévalence des cyclopes il semble difficile de résoudre la question de l'absence de draconculose dans certains villages dans les contrées endémiques où les autres facteurs sont les mêmes que dans les villages infestés, en invoquant l'hypothèse de l'absence globale des cyclopes. La théorie déjà avancée de Manson sur la spécificité des hôtes intermédiaires est peut-être la plus vraisemblable : c'est-à-dire que la distribution de la maladie dans les pays endémiques dépendrait dans une certaine mesure de la distribution de certaines espèces de cyclopes. Comme l'a rappelé Roubaud les expériences d'infestations de cyclopes par les procercoïdes du Bothriocéphale de Janicki et Rosen fournissent

un certain appui à cette hypothèse, ces auteurs ayant réussi à infester le *C. strenuus* tandis que quatre autres espèces de cyclopes ont été réfractaires.

Ce dont j'ai pu ici me rendre compte jusqu'à ce jour c'est que *C. leuckarti* et l'espèce nouvelle *C. vermifer* servent d'hôtes intermédiaires dans le Deccan et que le développement des embryons ne semble pas pouvoir se faire dans l'espèce nouvelle *C. multicolor*; mais je n'ai pu faire aucune observation dans un village du Deccan indemne de draconculose car tous les villages près de Kurduvadi où j'ai fait des enquêtes se sont montrés infestés par les vers.

D'autre part il est aisé de comprendre la disparition de la maladie dans certaines régions. Ainsi du temps de BERNIER la draconculose faisait des ravages à Delhi où elle n'existe plus depuis lontemps et il en est de même dans la ville de Madras.

Dans certaines parties de la présidence de Madras la draconculose est encore endémique tandis qu'elle est inconnue dans d'autres. Au cours d'un voyage récent j'ai fait des pêches près du village d'Ammayanayakkanur (Kodaikanal Road) dans la province de Madura où les habitants n'avaient jamais entendu parler du ver de Médine. J'ai trouvé *C. Vermifer* et *C. leuckarti* en assez grand nombre dans des puits situés au milieu des champs et dans lesquels on descend facilement à fleur d'eau. Mais on m'a dit que ces puits ne servent qu'à l'irrigation et que les villageois ne boivent que l'eau des puits de villages dans lesquels on ne peut pas descendre et qui sont munis de parapets.

Dans un village (Laul), près de Kurduvadi, j'ai pu observer pendant les dernières années la disparition de la draconculose chez la majorité des habitants (les Mahrottes, qui sont des cultivateurs). Jusqu'à l'année 1932 ceux-ci buvaient l'eau d'un puits à escalier et selon la coutume générale ils y descendaient aussi pour se laver les pieds et pour se baigner. Beaucoup d'entre eux souffraient de vers de Médine, mais on m'a assuré qu'ils sont tous restés indemnes pendant les deux dernières années, l'escalier ayant été enlevé et le puits entouré d'un parapet depuis 3 ans. Dans le même village les Mangs, les Dhers et les Kochti (tisserands) possèdent chacun un puits ou plutôt un trou d'eau et ils ne boivent que de cette eau à l'exclusion de toute autre pendant la saison chaude. Quelques-uns d'entre eux continuent à souffrir chaque année des vers tout comme auparavant. Enfin dans ce village les Brahmanes ont un puits à eux, on y descend à fleur d'eau par un escalier et les *C. vermifer* y sont très nombreux pendant la saison chaude. Pourtant on m'a dit qu'aucun des Brahmanes ne souffre de vers de Médine, mais je n'ai pas été à même de vérifier ce fait, et il se peut qu'il ne soit pas exact, car les dires des Brahmanes ne sont pas toujours vrais.

Il est urgent que l'on fasse des enquêtes sérieuses pour savoir s'il y a vraiment des villages indemnes mais exposés à la contagion dans ces contrées endémiques, c'est-à-dire des villages où l'approvisionnement d'eau et les habitudes des villageois sont identiques à ceux existant dans les villages infestés.

L'hypothèse de la spécificité de l'hôte intermédiaire est séduisante mais les recherches faites jusqu'à ce jour sont tout à fait insuffisantes pour en tirer une conclusion quelconque et je crois que ce n'est pas dans les laboratoires d'Europe que cette question puisse être résolue, mais dans les contrées endémiques seulement, par l'étude des conditions existant dans les régions avoisinantes et dans les villages, prétendues indemnes, au milieu d'une région infestée. Des infestations expérimentales avec maturation des embryons dans des cyclopes qui avaient réussi à Leiper sur la Côte d'Or et à Roubaud au Dohamey ont échoué lorsqu'on a voulu renouveler l'épreuve à Paris. Dans les expériences d'infestation de Chatton en Tunisie, pays non-endémique, des mues évolutives des larves n'ont été observées dans aucune des quatre espèces de cyclopes éprouvés.

Comme on le voit l'épidémiologie de la draconulose offre un vaste champ pour les recherches et il faut espérer que parmi les lecteurs des « Bulletins » établis dans l'Afrique Occidentale, en Abyssinie, dans le Turkestan, dans l'Iran et ailleurs, il y aura quelques-uns qui voudront bien entreprendre l'étude de ces questions si intéressantes.

Résumé

1) Le présent travail a été écrit dans le but de susciter des recherches sur l'incidence saisonnière et la distribution géographique de la draconculose.

Les médecins établis dans des pays endémiques sont les mieux placés pour entreprendre ces études.

2) L'incidence saisonnière sur le plateau du Deccan (Inde britannique) est assez rigoureusement limitée pendant les 6 premiers mois de l'année avec l'incidence maxima pendant les mois de mars, avril et mai. Ces mois sont les plus chauds de l'année et précèdent l'arrivée de la mousson.

3) Le fait qu'une partie de la population boive de l'eau de rivière pendant la majeure partie de l'année et qu'elle ne boive celle des puits et des trous d'eau que pendant la période d'incidence maxima, n'explique pas cette incidence saisonnière; mais des recherches sont nécessaires pour établir le rôle intermédiaire de l'eau de provenances diverses dans l'épidémiologie de la draconculose.

Dans les mares qui se forment dans les Nalas des espèces des

groupes *serrulatus* et *prasinus* sont communément présentes et *C. Leuckarti* en petit nombre dans le réseau, tandis que dans les puits et trous d'eau, on trouve, en général, des espèces des groupes *leuckarti* et *oithonoides-hyalinus* en grand nombre et plus rarement des représentants des groupes *serrulatus* et *prasinus*.

4) Des numérations des cyclopes dans l'eau de la surface et à des profondeurs différentes conduites régulièrement pendant tous les mois de l'année ainsi que l'étude de leurs ennemis naturels, de leur nourriture et d'un grand nombre d'autres facteurs hydrobiologiques sont nécessaires pour résoudre la question de l'incidence saisonnière en fonction de la hauteur de l'eau dans les puits et du nombre des cyclopes présents près de la surface.

Les observations de l'auteur sur ces questions sont encore incomplètes de sorte qu'on ne peut tirer aucune conclusion des faits mentionnés et il semble en être de même quant aux quelques notes déjà publiées dans l'Inde au sujet de ces questions.

Cependant l'auteur a toujours trouvé que ce sont les nauplius et les jeunes copépodites des *C. leuckarti* et *C. vermifer* qui abondent à la surface même de l'eau, tandis que les copépodites du dernier stade et les adultes sont les plus nombreux à une certaine profondeur.

5) Nos connaissances sur la reproduction, la survie et le réensemencement des diverses espèces de cyclopes dans l'Inde et leur importance quant à l'incidence saisonnière de la draconculose sont des plus incomplètes et il serait important qu'on poursuive l'étude de ces questions.

6) Les facteurs déterminant la distribution géographique de la draconculose sont aussi peu connus et devraient être recherchés dans les pays endémiques et les régions avoisinantes.

Des recherches devraient surtout être faites dans les localités prétendues indemnes de draconculose, bien que situées en pleine région endémique.

Dans ces localités indemnes des régions endémiques, où les conditions climatiques, les conditions de construction des puits et trous d'eau et les habitudes des indigènes, sont identiques à celles des villages infestés, la question revient évidemment à celle de la présence ou de l'absence globales des Cyclopes ou d'une espèce capable de servir d'hôte intermédiaire.

S'il y a absence globale des Cyclopes les causes de leur absence devraient être déterminées par des études hydro-biologiques.

7) La question de la spécificité de l'hôte intermédiaire est encore imparfaitement connue.

Dans les puits infestés de la région du Deccan étudiée par l'auteur, les variétés de *C. leuckarti* et le *C. vermifer* sont les deux

hôtes intermédiaires. Dans un puits à Kurduvadi (province de Solapour) 12 o/o des *C. vermifer* ont été trouvés infestés au mois de mars 1935.

L'infestation naturelle a été observée tant chez les mâles que chez les femelles jeunes et chez celles à sacs ovifères.

Le développement des embryons n'a pas été observé dans le *C. multicolore*, cette espèce de Cyclope succombant rapidement après infestation expérimentale.

8) Quelques observations générales de l'auteur sur la question de la distribution géographique sont données.

Bibliographie

Bernier. — Voyages aux Indes (1656-1668), Paris, 1830.

Chatton (E). — Observations sur le ver de Guinée. Preuve expérimentale de l'infestation des cyclopes par voie digestive. *Bull. Soc. path. exot.*, 1918, XI, 338-348.

Fülleborn u. Rodenwaldt. — Filaria Medinensis in Eulenbdrg. Real, encyclopädie der gesamten Heilkunde. Berlin u. Wien, 1908, V, 84-89.

Graham (W. H.). — (Cité d'après Leiper, 1907).

Janicki et Rosen. — (Cités d'après Roubaud, 1920).

Kiefer (F.). — Crustacea Copepoda. II. Cyclopoida Gnathostoma, in Das Tierreich. Berlin u. Leipzig.

Leiper (R. T.). — The etiology and prophlaxis of dracontiasis. *Brit. med. Journ.*, 1907.

Manson (P.). — (Cité d'après Roubaud, 1920).

Moorthy (V. N.). — An epidemiological and experimental study of dracontiasis in Chitaldrug district. *Ind. med. Gaz.*, 1932, LXVII, 498-504.

Moorthy (V. N.). — Treatment and prophylaxis of dracontiasis. *Ind. med. Gaz.*, 1932, LXVII, 617-619.

Pradhan (Y. M.). — Observations on experiments designed to combat dracontiasis in an endemic area by Col. Morisons method of « liming wells ». *Ind. Journ. med. Res*, 1930-1931, XVIII, 443-464.

Roubaud (E.). — Observations sur la biologie du ver de Guinée ; infection intestinale des cyclopes. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1913, VI, 281-288.

Roubaud (E.). — Remarques à la suite de l'article de E. Chatton. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1918, XI, 347-348.

Roubaud (E.). — Nouvelle contribution à l'histoire du ver de Guinée ; essai d'infestation des cyclopes de la région parisienne ; absence d'évolution, mais conservation de l'embryon chez *C. Viridis*. Considérations étiologiques. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1920, XIII, 254-261.

Turkhud. — Report of the Bombay Bacteriological laboratory. *Ind. med. Gaz.*, 1913, XLVIII, 28-29.

Société des Sciences Médicales de Madagascar

SÉANCE DU 8 OCTOBRE 1935

PRÉSIDENCE DE M. POISSON, VICE-PRÉSIDENT

M. ROBIC est proposé pour remplir les fonctions de Secrétaire général de la Société, en remplacement de M. GIRARD qui rentre en France, jusqu'aux prochaines élections du Comité pour 1936.

Adopté.

La Gastro-entérite infectieuse des chats à Tananarive,

Par BUCK et LAMBERTON.

Les auteurs rappellent la symptomatologie de la maladie qui semble se répandre à Tananarive.

Elle sévit de décembre à avril (saison chaude) et atteint uniquement les jeunes animaux.

La reproduction de la maladie par inoculation à un animal sain d'un peu de pulpe splénique a été réalisée par le docteur JOSPIN à l'Institut Pasteur de Tananarive; on a échoué dans d'autres circonstances.

Cette affection est très meurtrière comme le démontre la statistique suivante de la clinique vétérinaire de Tananarive.

En 1932, sur 11 chats soignés aucune guérison.

En 1933, 3 guérisons pour 24 chats atteints.

En 1934, 5 guérisons pour 23 chats atteints.

En 1935, 9 guérisons pour 30 chats atteints.

Les auteurs préconisent le traitement par le sulfarsénol qui leur aurait donné deux guérisons alors que les autres modes thérapeutiques ont échoué (formol, rouge Congo, urotropine).

Ils recommandent la vaccination préventive avec le vaccin d'Urbain (rate formolée d'animaux malades). Une dizaine de chats qui ont reçu ce vaccin préparé sur place l'ont parfaitement supporté après avoir présenté de la rougeur au point d'inoculation et un léger œdème qui disparut en 48 heures.

Aucun de ces animaux n'a présenté des symptômes de la maladie.

(*Clinique et Laboratoire du Service Vétérinaire, Tananarive*).

Quelques essais de traitement de l'asthme à Mananjary,

Par A. Ramiandrasoa.

L'auteur signale la fréquence de l'asthme à Mananjary tant chez les enfants que chez les adultes. Le climat de ce petit port de la côte est de Madagascar, très humide, où les pluies sont fréquentes et la température toujours élevée prédispose certainement à l'asthme; on y trouve réunies les conditions favorisantes énoncées au congrès de l'asthme par le professeur W. Storn, en 1932. L'indigène vit dans des paillottes mal défendues contre les intempéries et couche à même le sol.

Devant l'échec des traitements usuels, R. a essayé la peptonothérapie intradermique (Pasteur-Vallery-Radot et Blamoutier) et l'autosérothérapie intramuqueuse nasale (Jacquelin et Bonnet).

L'auteur a obtenu des résultats favorables et durables avec ces deux méthodes de traitement. Il donne toutefois la préférence à l'autosérothérapie intramuqueuse nasale.

Des observations sont jointes à ce travail et les conclusions auxquelles elles conduisent sont les suivantes :

Par l'autosérothérapie intramuqueuse nasale.

Sur 6 cas :

3 sédations complètes et de longue durée,
1 grande amélioration durable,
1 amélioration de courte durée,
1 échec.

Par la peptonothérapie intradermique.

Sur 6 cas :

1 amélioration durable,
2 sédations depuis 7 mois,
1 sédation depuis deux mois et demi,
(dans ces 3 cas la durée de l'observation est encore insuffisante pour permettre d'apprécier les résultats).
2 échecs.

L'auteur souligne en outre que ce traitement n'est pas douloureux, qu'il n'expose à aucun incident et ne coûte rien au malade, cette dernière considération ne devant pas être négligée par les praticiens qui exercent au milieu des populations pauvres où l'achat de médicaments serait impossible, ce qui est la règle dans les colonies.

Notes sur le paludisme à Madagascar,

Par H. MONIER.

1° La faune anophélienne.

Nous avons déjà signalé dans une note précédente les cinq espèces anophéliennes que nous avons pu capturer à Tananarive : *A. funestus*, *A. costalis*, *A. squamosus*, *A. pharœnsis* et *A. mauritianus*. Nous avions alors insisté sur la fréquence particulière de *A. funestus* et sur l'intérêt de le différencier nettement de *A. costalis* dont le rôle vecteur à Tananarive ne nous a pas paru très important.

Nous avions aussi signalé que le groupe de *Funestus* comprenait des variétés nombreuses dont certaines ont déjà été décrites par différents entomologistes ; et nous avons observé ici à Madagascar la fréquence de quelques caractères stables d'une variété particulière d'insecte ressemblant à *funestus* par certains détails morphologiques, s'en différenciant toutefois par d'autres et en particulier par la taille, la couleur générale, les bandes plus claires des articulations postérieures, les mouchetures des pattes antérieures et la disposition des bandes blanches des palpes, qui rend presque invisible celle de l'apex.

De nombreux échantillons de ce diptère ont été envoyés à MM. ROUBAUD et TREILLARD qui ont eu la bienveillance de les exa-

miner et, en confirmant nos observations, ils ont estimé qu'il s'agissait d'une variété nouvelle, bien déterminée, et qui méritait de prendre place dans le groupe des *funestus* avec un nom distinctif dont le choix rappelle son origine : *A. imerinensis*.

De plus, au cours d'une de nos dernières prospections dans la région du lac Alaotra, nous avons été assez heureux pour capturer une espèce anophélienne qui n'avait pas encore été signalés à Madagascar. Il s'agit de *A. maculipalpis* Giles. Cet insecte est considéré comme un vecteur habituel du paludisme dans certaines régions de l'Inde. Le petit nombre d'échantillons capturés ne nous permet pas encore d'indiquer quel peut être son rôle à Madagascar, où jusqu'à ce jour, seuls *A. funestus* et *A. costalis* ont été trouvés infectés.

2° Présence du « Plasmodium malariæ ».

Nous avons été surpris à notre arrivée à Tananarive, quand on nous a dit que le *Plasmodium malariæ* n'existait pas sur les hauts plateaux; nous nous sommes attachés à vérifier cette proposition et nous sommes en mesure d'affirmer aujourd'hui que le *Plasmodium malariæ* existe à Madagascar ; évidemment il est assez rare et surtout il n'apparaît qu'à une époque bien déterminée de l'année à la fin de l'hiver malgache : juillet, août, septembre.

Nous en avons observé : 13 cas au dispensaire anti-paludique, 5 cas à l'hôpital de la Croix-Rouge, 1 cas à Ivato, 5 à Moramanga, 6 à Ambatondrazaka, 5 à Imerimandroso. Il est peut-être intéressant de remarquer que l'apparition saisonnière du *P. malariæ* à Madagascar confirme certains renseignements déjà recueillis sur cet hématozoaire à la côte occidentale d'Afrique. Mais ce qui est plus remarquable c'est de noter, d'une part, la fréquence relative des formes sexuées chez les porteurs de *P. malariæ*, d'autre part, la possibilité du développement schizogonique simultané de *P. malariæ* et de *P. vivax* chez le même individu. Ce dernier phénomène dont nous avons eu confirmation par le Professeur Marchoux qui ne le croyait pas possible avant d'avoir examiné nos lames, nous permet quelques hypothèses qui concoureront à l'explication de certains phénomènes qui règlent l'épidémiologie de la fièvre quarte, Cette question qui a intéressé de nombreux chercheurs a donné lieu à diverses publications ces dernières années, entre autres de Marchoux, Schvetz, Vialatte et Flye Sainte-Marie, Knowles, Senior White et Das Gupta. La répartition saisonnière de la quarte, la fréquence des épidémies familiales de case, la persistance de l'infection à *P. malariæ* sont autant de faits dont l'explication doit se trouver dans l'interpénétration de tous les

phénomènes observés. BASTIANNELLI a cru trouver une interprétation simple dans la rareté des formes sexuées et la longueur de l'évolution strictement humaine du parasite. Ici, à Madagascar, nous avons été au contraire frappé de l'abondance des gamétocytes, ce qui ne permet plus d'accepter la solution de BASTIANNELLI.

Enfin, nous avons été assez étonné de constater que l'apparition du *P. malariæ* correspondait à la fréquence parmi les *P. vivax* des formes très pigmentées, petites, à développement amiboïde peu important, dont quelques échantillons, plus rares d'ailleurs, nous ont fait fortement penser au « joli bébé de quarte reposant dans un berceau schuffnerisé « qui est l'image choisie par JAMES pour décrire *P. ovale*.

Sur un cas mortel de peste à bubons multiples. Considérations sur la virulence du germe isolé au cours de son évolution.

Par G. GIRARD et M. MILLIAU.

L'observation que nous rapportons est intéressante au double point de vue clinique et bactériologique :

D'une part, les cas de peste à bubons multiples évoluant successivement pendant près d'un mois sont rares.

D'autre part, voir s'atténuer *in vivo* à l'occasion de plusieurs prélèvements suivis d'inoculation la virulence du germe en cause, et ceci, malgré l'évolution fatale de la maladie accompagnée de septicémie terminale, est un fait que nous n'avions jamais constaté et qui mérite de retenir l'attention,

Faits cliniques.

Le jeune RANAIVO, 11 ans, habitant un hameau du canton d'Alatsin' Bakary, district d'Ambatolampy, est amené le 9 avril 1935 au lazaret d'Ambohimiadana en même temps que son frère âgé de 13 ans qui meurt 2 jours après de peste bubonique (bubon crural droit).

R... serait malade depuis 4 jours. Il est trouvé porteur d'un bubon axillaire droit qui fourmille de coccobacilles typiques.

T. 40°, pouls rapide, mais bien frappé, délire.

Traitement : sérum antipesteux à hautes doses, tonicardiaques, bactériophage intrabubonique (Ce même traitement avait été appliqué à son frère sans succès).

Le bubon évolue vers la suppuration, l'état général se modifie peu.

Les 12 et 13 avril apparaissent un bubon inguinal gauche et un bubon inguinal droit. Continuation du traitement y compris le bactériophage.

L'état général s'améliore, la température descend en lysis. Les bubons inguinaux devenus fluctuants sont incisés le 19 avril, le pus sort en abondance. T° 37, mais le malade très amaigri se remonte mal.

Le 23, il présente de la diarrhée ; le 24 le délire recommence tandis que la température atteint 40°. Le 26 on constate un bubon dans la région cervicale droite.

On pratique une nouvelle injection de bactériophage, la température ne baisse pas, le malade se cachectise. Le bubon suppure, il est incisé le 29 et il s'ensuit une légère défervescence thermique. Etat général de plus en plus mauvais, eschares de décubitus, congestion hypostatique des bases.

Le 2 mai surviennent deux nouveaux bubons, l'un dans la région épitrochléenne, l'autre dans le creux poplité. Le 3 mai la température est à 39°, le pouls devient filiforme ; le malade entre dans le coma et meurt le 4.

Il s'agit manifestement d'une peste à bubons multiples secondaires et distants.

Faits bactériologiques.

Les prélèvements de sérosité destinés à l'inoculation ont été effectués suivant la technique décrite par l'un de nous (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 10 nov. 1934, p. 601). En raison de l'éloignement de Tananarive du lazaret d'Ambohimiadana, il s'est écoulé 48 heures entre la date des prélèvements et celle des opérations au laboratoire.

Il n'a pas été fait d'épreuve de contrôle au début de la maladie, le diagnostic ayant été assuré par l'examen des frottis du bubon axillaire initial et de la notion d'épidémie familiale.

Epreuve n° 1. — Sérosités mélangées des bubons inguinaux et axillaire.

1 cobaye inoculé sur peau rasée et fortement excoriée le 23 avril.

Mort de peste septicémique le 26. Durée 3 jours et demi.

Epreuve n° 2. — Sérosités mélangées des bubons du coude et du jarret.

Inoculation à un cobaye le 4 mai. L'animal fait un ganglion le 7, un charbon le 9. Ces réactions locales augmentent sans que le cobaye semble malade. Il est sacrifié le 21 mai. Sa rate est énorme et renferme deux grosses granulations. On note un gros bubon inguinal suppuré, un bubon axillaire, tous deux du côté droit où l'inoculation a été pratiquée. Absence de germes visibles dans les frottis.

Epreuve n° 3. — Sérosités de ponction du foie et des poumons après décès.

Les frottis d'organes sont nettement positifs.

Inoculation à un cobaye le 7 mai. Bubon et charbon le 12. L'animal est sacrifié malade le 21. Rate énorme, grosses granulations ainsi que dans le foie et les poumons, bubons volumineux dans les deux aines et dans l'aisselle droite.

Epreuve n° 4. — Deux cobayes sont inoculés avec le broyat de rate et le pus bubonique d'un des animaux morts le 21 mai.

L'un meurt de peste subaiguë le 29 avec de fortes lésions de la rate et un gros bubon dans le territoire inoculé.

L'autre ne meurt que le 5 juin de peste chronique. Lésions identiques aux cobayes des épreuves 2 et 3.

Epreuve n° 5. — Une culture pure de b. pesteux a été obtenue par ensemencement du pus ganglionnaire d'un des cobayes de l'épreuve n° 4.

Après un seul repiquage, une anse de culture sur gélose, âgée de 48 heures est passée sur la peau excoriée d'un cobaye le 5 juillet (Dr ROBIC).

Apparition d'un bubon avec charbon le 8, mais l'animal ne meurt que le 23, soit après 18 jours, avec des lésions de peste chronique comme les précédents. On remarque en outre un gros bubon mésentérique.

Les caractères de la culture étaient bien ceux du b. de YERSIN et non d'un b. pseudo-tuberculeux : en particulier, absence de fermentation de la glycérine et du rhamnose.

Discussion.

Il serait banal de signaler qu'un b. pesteux s'est montré au sortir de l'organisme doué d'une virulence atténuée pour le cobaye si cette constatation n'était la première enregistrée sur plus d'un millier d'inoculations positives pratiquées depuis 13 ans à l'Institut Pasteur de Tananarive au départ de matériel humain ou animal : c'est toujours une peste suraiguë ou aiguë, évoluant entre 3 et 7 jours que nous notons avec notre technique. L'intérêt de l'observation réside dans ce fait qu'un malade hébergeant un germe tout d'abord très virulent n'est pas parvenu à s'immuniser, malgré l'effort de tout son système lymphatique qui a participé au processus de l'évolution de sa peste et malgré l'atténuation *in vivo* des propriétés pathogènes de ce germe ; bien plus la septicémie terminale n'a même pas été évitée et n'a différé en rien tout au moins par le nombre des bacilles reconnus sur les frottis d'organes après décès, de celle que nous avons coutume de rencontrer dans les cas aigus.

Est-il possible de fournir une explication de cette anomalie ?

Tout d'abord on pourrait faire état du nombre de germes inoculés. Il est certain que les bacilles ne foisonnaient pas dans les frottis qui furent faits avec la sérosité des ganglions qui apparurent après le bubon initial ; mais, dans combien de circonstances ne

nous est-il pas arrivé de voir peu ou pas de germes dans des frottis de ponctions d'organes d'homme ou de rat et de tuer néanmoins le cobaye de peste aiguë en frictionnant la peau excoriée de l'animal avec cette même sérosité diluée en eau salée?

Le bactériophage injecté à plusieurs reprises au malade aurait-il provoqué l'atténuation de la virulence du b. pesteux? Hypothèse bien fragile car les germes que nous avons isolés de malades traités avec le même phage, sans succès, ne se sont jamais révélés moins virulents que les autres. Cependant, en faveur de cette thèse, nous pourrions invoquer un fait positif rapporté par l'expérimentateur russe Pokrouskaja qui considère avoir provoqué une véritable mutation en souche avirulente d'une souche virulente sous l'influence d'un bactériophage antipesteux (*Tropical disease bull.*, décembre 1934, p. 882).

A vrai dire, dans notre cas particulier, nous ne pouvons que nous borner à signaler les faits observés, sans plus de commentaires. Ajoutons enfin que le jeune Ranaivo n'avait pas été vacciné contre la peste.

Institut Pasteur de Tananarive et Circonscription Médicale de l'Emyrne.

Liste des échanges

American Journal of Tropical Medicine.
Anales de la Facultad de Medicina (Lima).
Animal Health Research State, Townsville (Australie).
Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology.
Annali d'Igiene.
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie.
Archives de Médecine et de Pharmacie navales.
Archiv für Schiffs und Tropenhygiene.
Archivio Italiano di Scienze Mediche coloniali.
Archivos de Hygiene e Pathologia exoticas (Lisbonne).
Arquivos do Instituto Bacteriologico Camera Pestana.
Bibliotheek Dienst. der Volksgezondheid (Java).
Bulletin Agricole du Congo Belge.
Bulletin de la Société de médecine turque.
Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine.
The Calcutta Medical Journal.
Chief Quarantine Officer General, Brisbane (Australie).
Concilium Bibliographicum (Zurich).
Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indie.
Indian Journal of Medical Research.
Inspection Générale de l'Agriculture, des Forêts et de l'Elevage (Hanoï).
Institut Français Ernest Denis (Prague).
Journal of Helminthology.
Journal of the Royal Army Medical Corps.
Journal of Tropical Medicine and Hygiene.
Magasin de Parasitologie de l'Institut Zoologique de l'Académie des Sciences (Russie).
Malariologia.
Medical Journal of the Siamese red cross.
Medicina de Los Paises Calidos.
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.

Pediatria.
The Philippine Journal of Science.
Publications du Gouvernement de la Nouvelle-Galles du Sud.
Revista del Instituto Bacteriologico (Buenos-Aires).
Revista de Veterinaria e Zootechnia (Rio de Janeiro).
Revista Zootecnica (Buenos-Aires).
Review of Applied Entomology.
Rivista di Malariologia.
Sociedad Rural Argentina (Buenos-Aires).
Société Internationale de Microbiologie (Milan).
Transactions of the Society of Tropical Medicine and Hygiene.
Tropical Diseases Bulletin.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL — IMPRIMERIE BARNÉOUD.